(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 398 791**

(51) Int. Cl.:

C07K 5/06	(2006.01)
C07K 5/08	(2006.01)
C07K 5/062	(2006.01)
C07K 5/083	(2006.01)
A61K 38/05	(2006.01)
A61K 38/06	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2009** **E 09701124 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012** **EP 2240506**

(54) Título: **Inhibidores de IAP**

(30) Prioridad:

11.01.2008 US 20682

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.03.2013

(73) Titular/es:

GENENTECH, INC. (100.0%)
1 DNA WAY
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080-4990 , US

(72) Inventor/es:

NDUBAKU, CHUDI;
FLYGARE, JOHN A. y
COHEN, FREDERICK

(74) Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 398 791 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

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para terapia y/o la profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de proteínas IAP útiles para el tratamiento de cánceres.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] La apoptosis o muerte celular programada es un mecanismo genética y bioquímicamente regulado que desempeña un papel importante en el desarrollo y la homeostasis, tanto en invertebrados como en vertebrados. Aberraciones en la apoptosis que dan lugar a una muerte celular prematura se han relacionado con una variedad de trastornos del desarrollo. Deficiencias en la apoptosis que dan como resultado la ausencia de muerte celular se han relacionado con cánceres e infecciones víricas crónicas.

[0003] Una de las moléculas efectoras clave en la apoptosis son las caspasas (proteasas específicas de aspartato que contienen cisteína). Las caspasas son proteasas potentes, que escinden después de restos de ácido aspártico y una vez activadas digieren proteínas celulares vitales procedentes del interior de la célula. Puesto que las caspasas son proteasas tan potentes, es necesario un control estricto de esta familia para evitar la muerte celular prematura. En general, las caspasas se sintetizan en forma de zimógenos mayormente inactivos que requieren un procesamiento proteolítico para que se activen. Este procesamiento proteolítico es sólo una de las formas en las que se regulan las caspasas. El segundo mecanismo se produce mediante una familia de proteínas que se unen e inhiben las caspasas.

[0004] Una familia de moléculas que inhiben las caspasas son los inhibidores de la apoptosis (IAP). Los IAPs fueron descubiertos originariamente en baculovirus por su capacidad funcional de sustituir a la proteína p35, un gen anti-apoptótico. Los IAPs han sido descritos en organismos que abarcan desde *Drosophila* a seres humanos. Independientemente de su origen, estructuralmente los IAPs comprenden de uno a tres dominios de repetición IAP de baculovirus (BIR), y la mayoría de ellos también poseen un motivo en dedo RING carboxilo terminal. El propio dominio BIR es un dominio de unión a cinc de aproximadamente 70 restos que comprende 4 hélices alfa y 3 láminas beta, con restos cisteína e histidina que se coordinan con el ion de cinc. Se cree que es el dominio BIR el que provoca el efecto anti-apoptótico inhibiendo las caspasas e inhibiendo de esta forma la apoptosis. Como ejemplo, el IAP ligado al cromosoma X (XIAP) inhibe la caspasa 3, la caspasa 7 y la activación de la caspasa 9 mediada por el Apaf-1-citocromo C. Las caspasas 3 y 7 son inhibidas por el dominio BIR2 de XIAP, mientras que el dominio BIR3 de XIAP es responsable de la inhibición de la actividad de la caspasa 9. El XIAP se expresa de forma ubicua en la mayoría de tejidos adultos y fetales, y se sobreexpresa en una serie de líneas de células tumorales del panel de líneas celulares NCI 60. Se ha demostrado que la sobreexpresión de XIAP en células tumorales confiere protección contra una serie de estímulos pro-apoptóticos y promueve la resistencia a la quimioterapia. Consistente con esto, se ha demostrado una fuerte correlación entre los niveles de proteína XIAP y la supervivencia para pacientes con leucemia mielógena aguda. Se ha demostrado que la regulación a la baja de la expresión de XIAP por oligonucleótidos antisentido sensibiliza a las células tumorales a la muerte inducida por una amplia gama de agentes pro-apoptóticos, tanto *in vitro* como *in vivo*. También se ha demostrado que los Smac / péptidos derivados de DIABLO sensibilizan a una serie de diferentes líneas de células tumorales frente a la apoptosis inducida por una variedad de fármacos pro-apoptóticos.

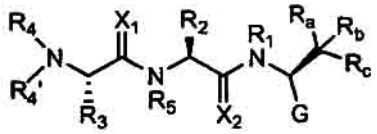
[0005] El IAP de melanoma (ML-IAP) es una LAP no detectable en la mayoría de tejidos adultos normales, pero está fuertemente regulada al alza en melanoma. La determinación de la estructura de la proteína demostró una homología significativa del BIR de ML-IAP y de los dominios de dedo RING con los dominios correspondientes presentes en XIAP humano, C-IAP1 y C-IAP2. El dominio BIR de ML-IAP parece tener la mayor cantidad de similitudes con el BIR2 y BIR3 de XIAP, C-IAP1 y C-IAP2 que parecen ser responsables de la inhibición de la apoptosis, tal y como se determina mediante análisis de deleción. Además, se ha demostrado que el ML-IAP podría inhibir la apoptosis inducida por un agente quimioterapéutico. Agentes tales como la adriamicina y el 4-*terc*-butilfenol (4-TBP) se sometieron a ensayo en un sistema de cultivo de células de melanomas que sobreexpresan ML-IAP y los agentes quimioterapéuticos fueron significativamente menos eficaces en la muerte de las células en comparación con un control de melanocitos normal. El mecanismo por el cual el ML-IAP produce actividad anti-apoptótica es, en parte, a través de la inhibición de la caspasa 3 y 9. El ML-IAP no inhibió eficazmente las caspasas 1, 2, 6, u 8.

[0006] Puesto que la apoptosis es una vía estrictamente controlada con múltiples factores de interacción, el descubrimiento de que los IAPs se regulan a sí mismos no fue una sorpresa. En la mosca de la fruta *Drosophila*, las proteínas Reaper (RPR), involución defectuosa de la cabeza (HID) y GRIM interaccionan físicamente e inhiben la

actividad anti-apoptótica de la familia de los IAPs de *Drosophila*. En mamíferos, las proteínas SMAC / DIABLO actúan bloqueando los IAPs, permitiendo así que prosiga la apoptosis. Se ha demostrado que durante la apoptosis normal, el SMAC se procesa en una forma activa y se libera de las mitocondrias hacia el citoplasma en donde se une físicamente a los IAPs y evita que el IAP se una a una caspasa. Esta inhibición del IAP permite que la caspasa siga siendo activa y que de esta forma se prosiga con la apoptosis. Curiosamente, la homología de secuencias entre los inhibidores de los IAP muestra que existe un motivo de cuatro aminoácidos en el N-término de las proteínas activas procesadas. Este tetrapéptido parece unirse a un bolsillo hidrófobo del dominio BIR y altera la unión al dominio BIR.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0007] En un aspecto de la presente invención se proporcionan nuevos inhibidores de las proteínas IAP que tienen la fórmula general (I)



I

en la que

R_a, R_b y R_c son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o sulfonilo; en el que dichos grupos alquilo, alcoxi, alquiltio y sulfonilo están opcionalmente sustituidos con amido, carbamoílo y arilo que están opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo y alcoxi; o dos de R_a, R_b y R_c juntos forman un carbociclo o un heterociclo y el otro de R_a, R_b y R_c es H, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o sulfonilo; o R_a es H mientras que R_b y R_c son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o sulfonilo; en el que dichos grupos alquilo, alcoxi, alquiltio y sulfonilo están opcionalmente sustituidos con amido, carbamoílo y arilo que están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halógeno y alcoxi; o dos de R_a, R_b y R_c juntos forman un carbociclo o un heterociclo y el otro de R_a, R_b y R_c es H, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o sulfonilo;

X_1 y X_2 son cada uno independientemente O o S,

R_1 es H o alquilo,

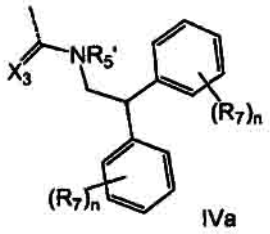
R_2 es alquilo, un carbociclo, un carbociclilalquilo, un heterociclo o heterociclilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, oxo, tiona, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, sulfonilo, amino y nitro;

R_3 es H o alquilo opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o R_3 y R_4 juntos forman un heterociclo de 3-6 miembros,

R_4 y R_4' son independientemente H, hidroxilo, amino, alquilo, carbociclo, carbocicloalquilo, carbocicloalquiloxi, carbocicloalquiloxicarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi o heterocicloalquiloxicarbonilo; en donde cada alquilo, carbocicloalquilo, carbocicloalquiloxi, carbocicloalquiloxicarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi y heterocicloalquiloxicarbonilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, alcoxi, amino, imino y nitro; o R_4 y R_4' juntos forman un heterociclo,

R_5 es H o alquilo,

G es



IVa

en la que

R_5' es H o alquilo;

R_7 en cada caso es independientemente H, ciano, hidroxilo, mercapto, halógeno, nitro, carboxilo, amidino, guanidino, alquilo, un carbociclo, un heterociclo o -U-V; en la que U es -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, $N(R_8)$-, -C(O)-, -C(O)-NR_8-, -NR_8-C(O)-, -SO_2-NR_8-, -NR_8-SO_2-, -NR_8-C(O)-NR_8-, - NR_8-C(NH)-NR_8-, -NR_8-C(NH)-, -C(O)-O- u -O-C(O)- y V es alquilo, un carbociclo o un heterociclo; y en la que uno o más grupos CH_2 o CH de un alquilo está opcionalmente sustituido con -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, -$N(R_8)$-, -C(O)-, -C(O)-NR_8-, -NR_8-C(O)-, -SO_2-NR_8-, -NR_8-SO_2-, -NR_8-C(O)-NR_8-, -C(O)-O- u -O-C(O)-; y un grupo alquilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, acilo, halógeno, mercapto, oxo, carboxilo, acilo, alquilo sustituido con halógeno, amino, ciano, nitro, amidino, guanidino, un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido;

R_8 es H, alquilo, un carbociclo o un heterociclo en el que uno o más grupos CH_2 o CH de dicho alquilo está opcionalmente sustituido con -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, -$N(R_8)$, o -C(O)-; y dicho alquilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, acilo, halógeno, mercapto, oxo (= O), carboxilo, acilo, alquilo sustituido con halógeno, amino, ciano, nitro, amidino, guanidino, un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido;

X_3 es O o S;

n en cada caso es de 1 a 4.

[0008] En otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones que comprenden compuestos con la fórmula I y un vehículo, diluyente o excipiente.

[0009] También se describe un procedimiento para inducir la apoptosis en una célula que comprende la introducción en dicha célula de un compuesto con la fórmula I.

[0010] También se describe un procedimiento de sensibilización de una célula a una señal apoptótica que comprende la introducción en dicha célula de un compuesto con la fórmula I.

[0011] También se describe un procedimiento para inhibir la unión de una proteína IAP a una proteína caspasa que comprende la puesta en contacto de dicha proteína IAP con un compuesto con la fórmula I.

[0012] Los compuestos de la invención son útiles en un procedimiento para el tratamiento de una enfermedad o dolencia asociada a la sobreexpresión de una proteína IAP en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto con la fórmula I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN PREFERIDAS

[0013] "Acilo" significa un sustituyente que contiene carbonilo representado por la fórmula -C(O)-R en la que R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo son como se definen en la presente memoria descriptiva. Los grupos acilo incluyen alcanoílo (por ejemplo acetilo), aroílo (por ejemplo benzoílo), y heteroaroílo.

[0014] "Alquilo" significa un grupo hidrocarbonado alifático ramificado o no ramificado, saturado o insaturado (es decir, alquenilo, alquinilo), que tiene hasta 12 átomos de carbono a menos que se especifique lo contrario. Cuando se utiliza como parte de otro término, por ejemplo, "alquilamino", la porción alquilo puede ser una cadena hidrocarbonada saturada, sin embargo, también incluye cadenas de carbono de hidrocarburos insaturados tales como "alquenilamino" y "alquinilamino". Ejemplos particulares de grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, 2-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo,

2,2-dimetilbutilo, n-heptilo, 3-heptilo, 2-metilhexilo, y similares. Los términos "alquilo inferior", "alquilo C_1-C_4" y "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" son sinónimos y se usan indistintamente para querer decir metilo, etilo, 1-propilo, isopropilo, ciclopropilo, 1-butilo, *sec*-butilo o *t*-butilo. A menos que se especifique, los grupos alquilo sustituidos pueden contener uno, por ejemplo dos, tres o cuatro sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos de sustituyentes son, a menos que se defina lo contrario, halógeno, amino, hidroxilo, hidroxilo protegido, mercapto, carboxi, alcoxi, nitro, ciano, amidino, guanidino, urea, sulfonilo, sulfinilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, aminocarbonilo, acilamino, alcoxi, acilo, aciloxi, un carbociclo, y un heterociclo. Ejemplos de los grupos alquilo sustituidos anteriores incluyen, pero no están limitados a, cianometilo, nitrometilo, hidroximetilo, tritiloximetilo, propioniloximetilo, aminometilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, alquiloxicarbonilmetilo, aliloxicarbonilaminometilo, carbamoiloximetilo, metoximetilo, etoximetilo, *t*-butoximetilo, acetoximetilo, clorometilo, bromometilo, yodometilo, trifluorometilo, 6-hidroxihexilo, 2,4-dicloro-(n-butilo), 2-amino-(iso-propilo), 2-carbamoiloxietilo y similares. El grupo alquilo también puede estar sustituido con un grupo carbociclo. Ejemplos incluyen los grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo, así como los correspondientes grupos -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, etc. Los grupos alquilo sustituidos incluyen metilos sustituidos por ejemplo, un grupo metilo sustituido con los mismos sustituyentes que el grupo "alquilo C_n-C_m sustituido". Ejemplos del grupo metilo sustituido incluyen grupos tales como hidroximetilo, hidroximetilo protegido (por ejemplo tetrahidropiraniloximetilo), acetoximetilo, carbamoiloximetilo, trifluorometilo, clorometilo, carboximetilo, bromometilo y yodometilo.

[0015] "Amidina" significa el grupo -C(NH)-NHR en el que R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo son como se definen en la presente memoria descriptiva. Una amidina particular es el grupo -NH-C(NH)-NH_2.

[0016] "Amido" significa un grupo acilamino representado por la fórmula -NR-C(O)R en la que cada R tiene el significado definido para los respectivos sustituyentes R para grupos "amino" y "acilo". Los grupos amido incluyen alcanoilamino (por ejemplo etanoilamino, CH_3-CO-NH-), aroilamino (por ejemplo, benzoilamino), aralcanoilamino (por ejemplo feniletanoilamino) y heterociclocarbonilamino (por ejemplo pipericinilcarbonilamino).

[0017] "Amino" significa aminas primarias (es decir,-NH_2), secundarias (es decir, -NRH) y terciarias (es decir, -NRR) en las que R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo en el que el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo son como se definen en la presente memoria descriptiva. Aminas secundarias y terciarias particulares son alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina y diaralquilamina en las que el alquilo es como se define en la presente memoria descriptiva y está opcionalmente sustituido. Aminas secundarias y terciarias particulares son metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina, dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y disopropilamina.

[0018] "Grupo protector de amino", como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un derivado de los grupos empleados habitualmente para bloquear o proteger un grupo amino mientras se realizan reacciones sobre otros grupos funcionales en el compuesto. Ejemplos de tales grupos protectores incluyen carbamatos, amidas, grupos alquilo y arilo, iminas, así como muchos derivados de N-heteroátomos que se pueden retirar para regenerar el grupo amina deseado. Grupos protectores de amino particulares son Boc, Fmoc y Cbz. Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991, capítulo 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, NY, 1973, Capítulo 5, y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1981. El término "amino protegido" se refiere a un grupo amino sustituido con uno de los anteriores grupos protectores de amino.

[0019] "Arilo" cuando se usa solo o como parte de otro término significa un grupo aromático carbocíclico ya sea condensado o no que tiene el número de átomos de carbono designado o, en caso de que el número no esté designado, hasta 14 átomos de carbono. Grupos arilo particulares son fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftacenilo, y similares (véase, por ejemplo Lank Handbook of Chemistry (Dean, J.A., ed.) 13ª ed. Tabla 7 – 2 [1985]). Un arilo particular es fenilo. Fenilo sustituido o arilo sustituido significa un grupo fenilo o un grupo arilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco, por ejemplo 1-2, 1-3 o 1-4 sustituyentes seleccionados, a menos que se especifique lo contrario, entre halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxi, hidroxi protegido, ciano, nitro, alquilo (por ejemplo alquilo C_1-C_6), alcoxi (por ejemplo alcoxi C_1-C_6), benciloxi, carboxi, carboxi protegido, carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, aminometilo, aminometilo protegido, trifluorometilo, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoalquilo, arilsulfonilamino, arilsulfonilaminoalquilo, heterociclilsulfonilamino, heterociclilsulfonilaminoalquilo, heterociclilo, arilo, u otros grupos especificados. Uno o más grupos metino (CH) y/o metileno (CH_2) en estos sustituyentes puede a su vez estar sustituido con un grupo similar a los indicados anteriormente. Ejemplos del término "fenilo sustituido" incluyen pero no se limitan a un grupo mono- o di(halo)fenilo tal como 2-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 3,4 dibromofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo y similares; un grupo mono- o

di(hidroxi)fenilo tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, sus derivados hidroxi protegidos y similares; un grupo nitrofenilo tal como 3- o 4-nitrofenilo, un grupo cianofenilo, por ejemplo, 4-cianofenilo; un grupo mono- o di(alquilo inferior)fenilo tal como 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-metilfenilo, 4-(iso-propil)fenilo, 4-etilfenilo, 3-(n-propil)fenilo y similares; un grupo mono o di(alcoxi)fenilo, por ejemplo, 3,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-fenilo, 3-etoxifenilo, 4-(isopropoxi)fenilo, 4-(*t*-butoxi)fenilo, 3-etoxi-4-metoxifenilo y similares; 3- o 4-trifluorometilfenilo; un grupo mono- o dicarboxifenilo o (carboxi protegido)fenilo tal 4-carboxifenilo; un grupo mono- o di(hidroximetil)fenilo o (hidroximetilo protegido)fenilo tal como 3-(hidroximetilo protegido)fenilo o 3,4-di(hidroximetil)fenilo; un grupo mono- o di(aminometil)fenilo o (aminometilo protegido)fenilo tal como 2-(aminometil)fenilo o 2,4-(aminometilo protegido)fenilo; o un grupo mono- o di(N-(metilsulfonilamino))fenilo tal como 3-(N-metilsulfonilamino)fenilo. Además, el término "fenilo sustituido" representa grupos fenilo disustituidos en donde los sustituyentes son diferentes, por ejemplo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etil-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-nitrofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo, y similares, así como grupos fenilo trisustituidos en donde los sustituyentes son diferentes, por ejemplo 3-metoxi-4-benciloxi-6-metil sulfonilamino, 3-metoxi-4-benciloxi-6-fenil sulfonilamino, y los grupos fenilo tetrasustituidos en donde los sustituyentes son diferentes, tales como 3-metoxi-4-benciloxi-5-metil-6-fenil sulfonilamino. Grupos fenilo sustituidos particulares incluyen los grupos 2-clorofenilo, 2-aminofenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxi-fenilo, 4-benciloxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-etoxi-4-benciloxifenilo, 3,4-dietoxifenilo, 3-metoxi-4-benciloxifenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-fenilo, 3-metoxi-4-(1-clorometil)benciloxi-6-metil sulfonil aminofenilo. Los anillos arilo condensados también pueden estar sustituidos con cualquiera, por ejemplo 1, 2 o 3, de los sustituyentes especificados en la presente memoria descriptiva, de la misma manera que los grupos alquilo sustituidos.

[0020] "Carbamoílo" significa un sustituyente que contiene aminocarbonilo representado por la fórmula $-C(O)N(R)_2$ en la que R es H, hidroxilo, alcoxi, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, carbociclo sustituido con alquilo o alcoxi, o heterociclo sustituido con alquilo o alcoxi en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo son tal como se define en la presente memoria descriptiva. Grupos carbamoílo incluyen alquilaminocarbonilo (por ejemplo, etilaminocarbonilo Et-NH-CO-), arilaminocarbonilo (por ejemplo fenilaminocarbonilo), aralquilaminocarbonilo (por ejemplo benzoilaminocarbonilo), un heterocicloaminocarbonilo (por ejemplo, pipericinilaminocarbonilo), y en particular un heteroarilaminocarbonilo (por ejemplo, piridilaminocarbonilo).

[0021] "Carbociclilo", "carbocíclico", y "carbociclo" solo y cuando se utiliza como un resto en un grupo complejo tal como un grupo carbocicloalquilo, se refiere a un anillo alifático mono-, bi- o tricíclico que tiene de 3 a 14 de carbono átomos, por ejemplo de 3 a 7 átomos de carbono, que puede estar saturado o insaturado, y ser aromático o no aromático. Grupos carbocíclicos saturados particulares son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un carbociclo saturado particular es ciclopropilo. Otro carbociclo saturado particular es ciclohexilo. Carbociclos aromáticos insaturados particulares son por ejemplo, grupos arilo como se han definido previamente, por ejemplo fenilo. Los términos "carbociclilo sustituido" y "carbociclo sustituido " significan que estos grupos están sustituidos con los mismos sustituyentes que el grupo "alquilo sustituido".

[0022] "Grupo protector de carboxi" tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva se refiere a uno de los derivados de éster del grupo ácido carboxílico habitualmente empleados para bloquear o proteger el grupo ácido carboxílico mientras se realizan reacciones sobre otros grupos funcionales en el compuesto. Ejemplos de tales grupos protectores de ácidos carboxílicos incluyen 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilendioxibencilo, bencidrilo, 4,4'-dimetoxibencidrilo, 2,2',4,4'-tetrametoxibencidrilo, alquilo tal como *t*-butilo o *t*-amilo, tritilo, 4-metoxitritilo, 4,4'-dimetoxitritilo, 4,4',4"-trimetoxitritilo, 2-fenilprop-2-ilo, trimetilsililo, *t*-butildimetilsililo, fenacilo, 2,2,2-tricloroetilo, beta-(trimetilsilil)etilo, beta-(di(n-butil)metilsilil)etilo, *p*-toluensulfoniletilo, 4-nitrobencilsulfoniletilo, alilo, cinamilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo, y restos similares. La especie de grupo protector de carboxi empleada no es crítica siempre que el derivado del ácido carboxílico sea estable a las subsiguientes condiciones de reacción(es) en otras posiciones de la molécula y se puedan eliminar en el punto apropiado sin alterar el resto de la molécula. En particular, es importante no someter una molécula carboxi protegida a bases nucleófilas fuertes, tales como hidróxido de litio o NaOH, o condiciones reductoras empleando hidruros metálicos altamente activados tales como $LiAlH_4$. (Tales condiciones de eliminación fuertes también se deben evitar cuando se retiren grupos protectores de amino y grupos protectores de hidroxi, que se analizan a continuación). Grupos protectores de ácidos carboxílicos particulares son los grupos alquilo (por ejemplo metilo, etilo, *t*-butilo), alilo, bencilo y grupos *p*-nitrobencilo. También se pueden utilizar grupos protectores de carboxi similares empleados en cefalosporinas, penicilinas y péptidos para proteger los sustituyentes de un grupo carboxi. Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, N.Y., 1991, capítulo 5; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, Capítulo 5, y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1981, Capítulo 5. El término "carboxi protegido" se refiere a un grupo carboxi sustituido con uno de los anteriores grupos protectores de carboxi.

[0023] "Compuesto(s)" incluye las sales y solvatos (por ejemplo hidratos) de los mismos.

[0024] "Guanidina" significa el grupo -NH-C(NH)-NHR en la que R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo son como se definen en la presente memoria descriptiva. Una guanidina particular es el grupo -NH-C(NH)-NH_2.

[0025] "Grupo protector de hidroxi" como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un derivado del grupo hidroxi empleado habitualmente para bloquear o proteger el grupo hidroxi mientras se realizan reacciones sobre otros grupos funcionales en el compuesto. Ejemplos de tales grupos protectores incluyen grupos tetrahidropiraniloxi, benzoílo, acetoxi, carbamoiloxi, bencilo, y sililéteres (por ejemplo, TBS, TBDPS). Otros ejemplos de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991, capítulos 2-3; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, Nueva York, NY, 1973, Capítulo 5, y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1981. El término "hidroxi protegido" se refiere a un grupo hidroxi sustituido con uno de los anteriores grupos protectores de hidroxi.

[0026] "Grupo heterocíclico", "heterocíclico", o "heterociclilo" solo y cuando se usa como resto en un grupo complejo tal como un grupo heterocicloalquilo, se utilizan indistintamente y se refieren a cualquier anillo mono-, bi-, o tricíclico, saturado o insaturado, aromático (heteroarilo) o no aromático que tiene el número designado de átomos, generalmente de 5 a 14 átomos anulares aproximadamente, en donde los átomos anulares son carbonos y al menos un heteroátomo (nitrógeno, azufre u oxígeno), por ejemplo de 1 a 4 heteroátomos. Normalmente, un anillo de cinco miembros tiene 0-2 dobles enlaces y un anillo de 6 o 7 miembros tiene 0-3 dobles enlaces y los heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados (por ejemplo, SO, SO_2), y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Heterociclos no aromáticos particulares son morfolinilo (morfolino), pirrolidinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2H-piranilo, tetrahidropiranilo, tiiranilo, tietanilo, tetrahidrotietanilo, aziridinilo, azetidinilo, 1-metil-2-pirrolilo, piperacinilo y piperidinilo. Un grupo "heterocicloalquilo" es un grupo heterociclo como se ha definido anteriormente unido covalentemente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Heterociclos de 5 miembros particulares que contienen un átomo de azufre u oxígeno y de uno a tres átomos de nitrógeno son tiazolilo, en particular tiazol-2-ilo y N-óxido de tiazol-2-ilo, tiadiazolilo, en particular 1,3,4-tiadiazol-5-ilo y 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, oxazolilo, por ejemplo, oxazol-2-ilo, y oxadiazolilo, tal como 1,3,4-oxadiazol-5-ilo y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo. Anillos heterocíclicos de 5 miembros particulares que contienen de 2 a 4 átomos de nitrógeno incluyen imidazolilo, tal como imidazol-2-ilo, triazolilo, tal como 1,3,4-triazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, y tetrazolilo, tales como 1H-tetrazol-5-ilo. Heterociclos de 5 miembros benzo-condensados particulares son benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y bencimidazol-2-ilo. Heterociclos de 6 miembros particulares contienen de uno a tres átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de azufre o de oxígeno, por ejemplo piridilo, tal como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, y pirid-4-ilo, pirimidilo, como tal pirimid-2-ilo y pirimid-4-ilo; triacinilo, tal como 1,3,4-triacin-2-ilo y 1,3,5-triacin-4-ilo; piridacinilo, en particular piridacin-3-ilo, y piracinilo. Los N-óxidos de piridina y N-óxidos de piridacina y los grupos piridilo, pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, piridacinilo y 1,3,4-triacin-2-ilo, son un grupo particular. Se pueden encontrar sustituyentes para "heterociclos opcionalmente sustituidos", y más ejemplos de los sistemas anulares de 5 y 6 miembros descritos anteriormente en la patente de EE.UU. Nº 4.278.793. En una forma de realización particular, dichos grupos heterociclo opcionalmente sustituidos están sustituidos con hidroxilo, alquilo, alcoxi, acilo, halógeno, mercapto, oxo, carboxilo, acilo, alquilo sustituido con halógeno, amino, ciano, nitro, amidino, y guanidino.

[0027] "Heteroarilo" solo y cuando se utiliza como un resto en un grupo complejo tal como un grupo heteroaralquilo, se refiere a cualquier sistema anular aromático mono-, bi-, o tricíclico que tiene el número de átomos designados, donde al menos un anillo es un anillo de 5, 6 o 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, y en una forma de realización particular al menos un heteroátomo es nitrógeno (Lang's Handbook of Chemistry, *supra*). En la definición se incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heteroarilo anteriores están condensados a un anillo benceno. Heteroarilos particulares incorporan un heteroátomo de nitrógeno o de oxígeno. Los siguientes sistemas anulares son ejemplos de grupos heteroarilo (ya sea sustituidos o no sustituido) indicados por el término "heteroarilo": tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, piracinilo, piridacinilo, tiacinilo, oxacinilo, triacinilo, tiadiacinilo, oxadiacinilo, ditiacinilo, dioxacinilo, oxatiacinilo, tetracinilo, tiatriacinilo, oxatriacinilo, ditiadiacinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, tetrazolo[1,5-b]piridacinilo y purinilo, así como derivados benzo-condensados, por ejemplo benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, benzoimidazolilo e indolilo. Un "heteroarilo" particular es: 1,3-tiazol-2-ilo, 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo (sal de sodio), 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 3-metil-1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-hidroxi-1,3,4-triazol-5-ilo, 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo (sal de sodio), 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1,3-oxazol-2-ilo, 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 2-(hidroximetil)-1,3,4-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-

5-ilo, 1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-tiol-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-(metiltio)-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 2-amino-1,3,4-tiadiazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo (sal de sodio), 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo (sal de sodio), 2-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, 2-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, N-óxido de 4-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, pirid-2-ilo, 6-metoxi-2-(n-óxido)-piridac-3-ilo, 6-hidroxipiridac-3-ilo, 1-metilpirid-2-ilo, 1-metilpirid-4-ilo, 2-hidroxipirimid-4-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-astriacin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(formilmetil)-5,6-dioxo-astriacin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-astriacin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-astriacin-3-ilo (sal de sodio), 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-astriacin-3-ilo (sal de sodio), 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-astriacin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-metoxi-2-metil-astriacin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-astriacin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2-metil-astriacin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2,6-dimetil-astriacin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridacin-6-ilo y 8-aminotetrazolo[1,5-b]-piridacin-6-ilo. Un grupo alternativo de "heteroarilo" incluye; 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo (sal de sodio), 1,3,4-triazol-5-ilo, 2-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 1H-tetrazol-5-ilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(1-(dimetilamino)et-2-il)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo (sal de sodio), 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo (sal de sodio), 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-astriacin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-formilmetil)-5,6-dioxo-astriacin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-astriacin-3-ilo (sal de sodio), 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-astriacin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridacin-6-ilo, y 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridacin-6-ilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos como se ha descrito para los heterociclos.

[0028] "Inhibidor" significa un compuesto que reduce o impide la unión de proteínas IAP a las proteínas caspasas o que reduce o impide la inhibición de la apoptosis por una proteína IAP. Alternativamente, "inhibidor" significa un compuesto que impide la interacción de unión de X-IAP con caspasas o la interacción de unión de ML-IAP con SMAC.

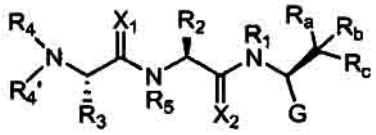
[0029] "Opcionalmente sustituido", a menos que se especifique lo contrario significa que un grupo puede estar sustituido o no sustituido por uno o más (por ejemplo, 0, 1, 2, 3 o 4) de los sustituyentes enumerados para ese grupo, en donde dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. En una forma de realización un grupo opcionalmente sustituido tiene 1 sustituyente. En otra forma de realización un grupo opcionalmente sustituido tiene 2 sustituyentes. En otra forma de realización un grupo opcionalmente sustituido tiene 3 sustituyentes.

[0030] "Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen tanto sales de adición ácidas como básicas. "Sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen su eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son biológicamente o de otro modo indeseables, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares, y los ácidos orgánicos se pueden seleccionar entre los ácidos orgánicos de tipo alifático, cicloalifático, aromático, aralifático, heterocíclico, carboxílico, y sulfónico tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido maloneico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido salicílico y similares.

[0031] "Sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables" incluyen aquellas sales derivadas de bases inorgánicas tales como sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. En particular, sales de adición básicas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dietilaminoetanol, trimetamina, diciclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperacina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. En particular, las bases orgánicas no tóxicas son la isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetamina, diciclohexilamina, colina y cafeína.

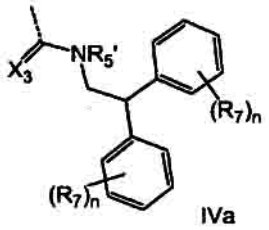
[0032] "Sulfonilo" significa un grupo $-SO_2-R$ en el que R es H, alquilo, un carbociclo, un heterociclo, alquilo sustituido con carbociclo o alquilo sustituido con heterociclo en donde el alquilo, alcoxi, carbociclo y heterociclo son como se definen en la presente memoria descriptiva. Grupos sulfonilo particulares son alquilsulfonilo (es decir,$-SO_2-$alquilo), por ejemplo metilsulfonilo; arilsulfonilo, por ejemplo fenilsulfonilo; aralquilsulfonilo, por ejemplo bencilsulfonilo.

[0033] La presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen la fórmula general (I)



I

en la que G es



IVa

y X_1, X_2, X_3, R_1, R_2, R_3, R_4, R_4', R_5, R_5', R_7 y n son como se describen en esta memoria descriptiva. En una forma de realización particular, G es IVa.

[0034] R_a, R_b y R_c son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o sulfonilo; en donde dichos grupos alquilo, alcoxi, alquiltio y sulfonilo están opcionalmente sustituidos con amido, carbamoílo y arilo que están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halógeno y alcoxi; o dos de R_a, R_b y R_c juntos forman un carbociclo o un heterociclo, y el otro de R_a, R_b y R_c es H, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o sulfonilo. En una forma de realización particular, Ra, Rb y Rc son cada uno metilo, halógeno, metoxi, hidroxi, metiltio, metilsulfonilo. En una forma de realización particular, R_a, R_b y R_c son cada uno metilo. En una forma de realización particular, R_a, R_b y R_c son cada uno F.

[0035] En una forma de realización particular, dos de R_a, R_b y R_c son metilo y el otro es F. En una forma de realización particular, dos de R_a, R_b y R_c son metilo y el otro es hidroxilo. En una forma de realización particular, dos de R_a, R_b y R_c son metilo y el otro es metoxi. En una forma de realización particular, dos de R_a, R_b y R_c son metilo y el otro es metilsulfonilo. En una forma de realización particular, dos de R_a, R_b y R_c son metilo y el otro es metiltio. En una forma de realización particular, dos de R_a, R_b y R_c son metilo y el otro es 4-metoxibenciltio. En una forma de realización particular, dos de R_a, R_b y R_c son metilo y el otro es acetamidometiltio. En una forma de realización particular, dos de R_a, R_b y R_c juntos forman un carbociclo o heterociclo, mientras que el otro de R_a, R_b y R_c es H, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o sulfonilo. En una forma de realización particular, dos de R_a, R_b y R_c forman un heterociclo. En una forma de realización particular dos de R_a, R_b y R_c forman un pirano. En una forma de realización particular, dos de R_a, R_b y R_c forman un pirano mientras que el otro es H. En una forma de realización particular, dos de R_a, R_b y R_c forman un pirano, mientras que el otro es metilo.

[0036] Alternativamente, R_a es H, mientras que R_b y R_c son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o sulfonilo; en donde dichos grupos alquilo, alcoxi, alquiltio y sulfonilo están opcionalmente sustituidos con amido, carbamoílo y arilo que están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halógeno y alcoxi, o dos de R_a, R_b y R_c juntos forman un carbociclo o un heterociclo, y el otro de R_a, R_b y R_c es H, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o sulfonilo; a condición de que el compuesto de la invención sea distinto de 2-acetamido-N-(1-(1-(furan-2-il)-2-metil-propil-amino)-1-oxopropan-2-il)propanamida. Cuando R_a es H, R_b y R_c pueden ser cada una de las formas de realización particulares descritas anteriormente, mientras que R_a es H a condición de que el compuesto de la invención sea distinto de 2-acetamido-N-(1-(1-(furan-2-il)-2-metil-propil-amino)-1-oxopropan-2-il)propanamida. En una forma de realización particular, R_a es H y R_b y R_c son cada uno metilo a condición de que el compuesto de la invención sea distinto de 2-acetamido-N-(1-(1-(furan-2-il)-2-metilpropil-amino)-1-oxopropan-2-il)propanamida.

[0037] X_1 y X_2 son cada uno independientemente O o S. En una forma de realización particular, X_1 y X_2 son ambos O. En otra forma de realización particular X_1 y X_2 son ambos S. En otra forma de realización particular, X_1 es S, mientras que X_2 es O. En otra forma de realización particular, X_1 es O, mientras que X_2 es S.

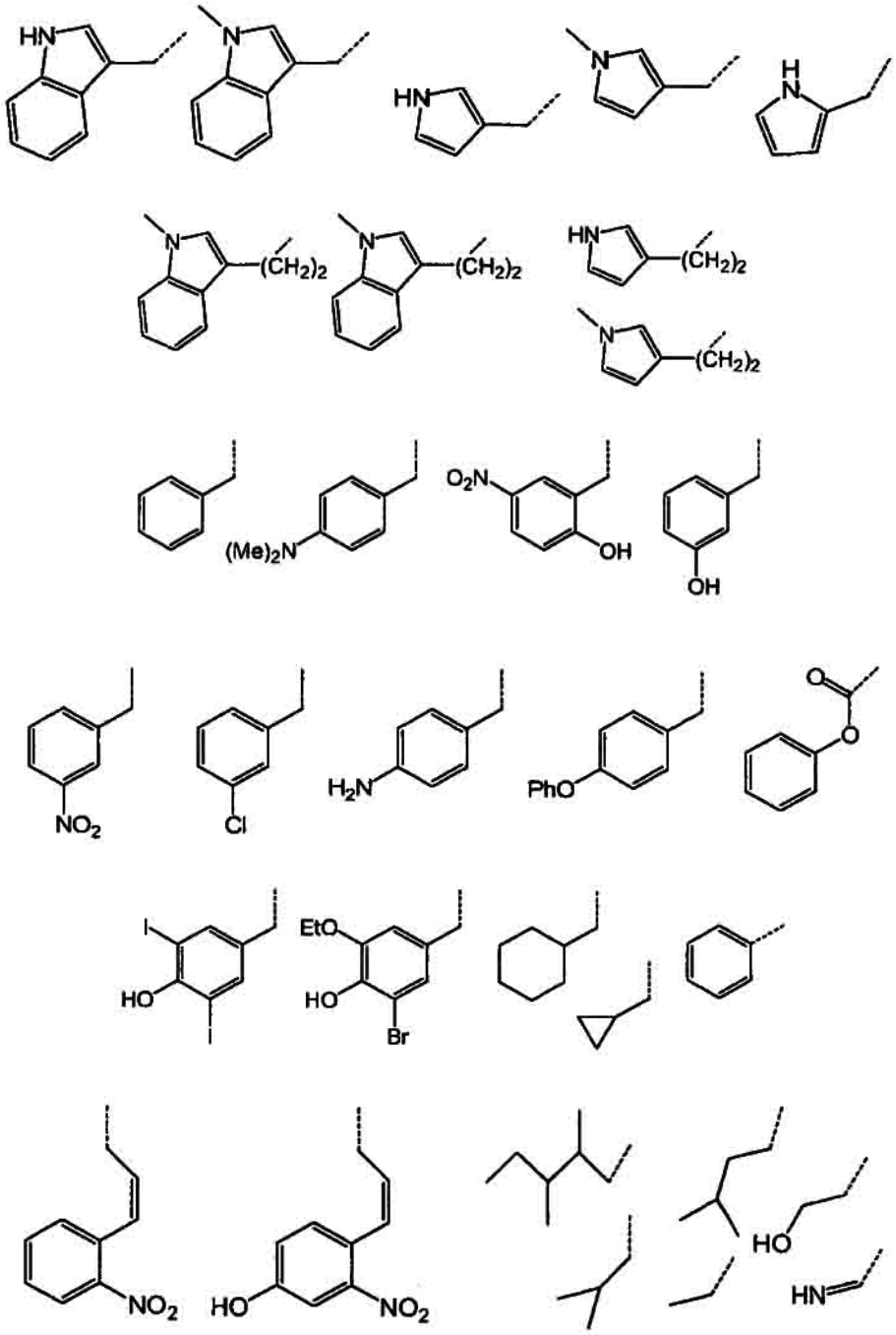
[0038] R_1 es H o alquilo. En una forma de realización particular R_1 es H. En una forma de realización particular R_1 es alquilo. En una forma de realización particular R_1 es metilo. En forma de realización particular, cada uno de R_1, R_5 y R_5, son H. En una forma de realización particular R_1 es metilo, mientras que R_5 y R_5, (si están presentes) son

ambos H. En una forma de realización particular R_1 es H, R_5 es metilo y R_5, (si está presente) es H.

[0039] R_2 es alquilo, un carbociclo, un carbociclilalquilo, un heterociclo o heterociclilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, oxo, tiona, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, acilo, hidroxiacilo, alcoxiacilo, sulfonilo, amino y nitro. En una forma de realización particular, R_2 es alquilo, un carbociclo, un carbociclilalquilo, un heterociclo o heterociclilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, oxo, mercapto, tiona, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, acilo, hidroxiacilo, metoxiacilo, sulfonilo, amino y nitro. En una forma de realización R_2 es alquilo, un carbociclo, un carbociclilalquilo, un heterociclo o heterociclilalquilo cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, alcoxi, amino y nitro. En una forma de realización particular, R_2 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, un heterociclo o heterociclilalquilo. En una forma de realización particular, R_2 es alquilo, cicloalquilo o un heterociclo. En una forma de realización particular, R_2 se selecciona del grupo constituido por *t*-butilo, isopropilo, ciclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo, N-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo (en el que el S está en forma oxidada SO o SO_2), ciclohexan-4-ona, 4-hidroxiciclohexano, 4-hidroxi-4-metilciclohexano, 1-metil-tetrahidropiran-4-ilo, 2-hidroxiprop-2-ilo, but-2-ilo, tiofen-3-ilo, piperidin-4-ilo, N-acetilpiperidin-4-ilo, N-hidroxietilpiperidin-4-ilo, N-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-ilo, N-(2-metoxiacetil)piperidin-4-ilo, piridin-3-ilo, fenilo y 1-hidroxiet-1-ilo. En una forma de realización de la invención, R_2 es *t*-butilo, isopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo, fenilo o tetrahidropiran-4-ilo. En una forma de realización particular, R_2 es fenilo. En una forma de realización particular, R_2 es ciclohexilo. En otra forma de realización, R_2 es tetrahidropiran-4-ilo. En otra forma de realización particular, R_2 es isopropilo (es decir, la cadena lateral aminoácido del valina). En otra forma de realización particular, R_2 es *t*-butilo. En una forma de realización particular, R_2 está orientado de manera que el aminoácido o análogo de aminoácido que comprende está en configuración L.

[0040] R_3 es H o alquilo opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o R_3 y R_4 juntos forman un heterociclo de 3-6 miembros. En una forma de realización, R_3 es H o alquilo, o R_3 y R_4 juntos forman un heterociclo de 3-6 miembros. En una forma de realización, R_3 es H o metilo, etilo, propilo o isopropilo. En una forma de realización especialmente particular R_3 es H o metilo. En otra forma de realización particular, R_3 es metilo. En otra forma de realización particular, R_3 es fluorometilo. En otra forma de realización particular, R_3 es etilo. En otra forma de realización particular, R_3 es hidroxietilo. En una forma de realización particular, R_3 es fluorometilo. En una forma de realización particular, R_3 es hidroxietilo. En otra forma de realización, R_3 está orientado de manera que el aminoácido o análogo de aminoácido que comprende está en configuración L. En una forma de realización particular, R_3 y R_4 junto con los átomos de los que dependen forman un heterociclo de 3-6 miembros. En una forma de realización particular, R_3 y R_4 juntos forman un anillo de azetidina. En una forma de realización particular, R_3 y R_4 juntos forman un anillo de pirrolidina.

[0041] R_4 y R_4' son independientemente H, hidroxilo, amino, alquilo, carbociclo, carbocicloalquilo, carbocicloalquiloxi, carbocicloalquiloxicarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi o heterocicloalquiloxicarbonilo; en donde cada alquilo, carbocicloalquilo, carbocicloalquiloxi, carbocicloalquiloxicarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi y heterocicloalquiloxicarbonilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, alcoxi, amino, imino y nitro, o R_4 y R_4' juntos forman un heterociclo. En una forma de realización, R_4 y R_4' son independientemente H, hidroxilo, amino, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo, en donde cada alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, alcoxi, amino y nitro, o R_4 y R_4' juntos forman un heterociclo. En una forma de realización particular, R_4 y R_4' juntos forman un heterociclo, por ejemplo un anillo de azetidina, o un anillo de pirrolidina. En una forma de realización particular, R_4 y R_3' son ambos H. En otra forma de realización particular, R_4 es metilo y R_4' es H. En una forma de realización particular, uno de R_4 y R_4' es hidroxilo (OH), mientras que el otro es H. En otra forma de realización, uno de R_4 y R_4' es amino, tal como NH_2, NHMe y NHEt, mientras que el otro es H. En una forma de realización particular, R_4' es H y R_4 es H, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo. En una forma de realización particular, R_4 es un grupo seleccionado del grupo constituido por:



[0042] R_5 es H o alquilo. En una forma de realización particular, R_5 es H o metilo. En una forma de realización particular, R_5 es H. En otra forma de realización particular, R_5 es metilo.

[0043] R_7 en cada caso es independientemente H, ciano, hidroxilo, mercapto, halógeno, nitro, carboxilo, amidino, guanidino, alquilo, un carbociclo, un heterociclo o -UV; en la que U es -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, -N(R_8)-, -C(O)-, -C(O)-NR_8-, -NR_8-C(O)-, -SO_2-NR_8-, -NR_8-SO-, -NR_8-C(O)-NR_8-, R_8-C(NH)-NR_8-, -NR_8-C(NH)-, -C(O)-O- u -O-C(O)- y V es alquilo, un carbociclo o un heterociclo, y en el que uno o más grupos CH_2 o CH de un grupo alquilo está opcionalmente sustituido con -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, -N(R_8)-, -C(O)-, -C(O)-NR_8-, -NR_8-C(O)-, -SO_2-NIR_8-, -NR_8-SO_2-, -NR_8-C(O)-NR_8-, -NR_8-C(NH)-NR_8-, -NR_8-C(NH)-, -C(O)-O- u -O-C(O)-; y un grupo alquilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, acilo, halógeno, mercapto, oxo, carboxilo, acilo, alquilo sustituido

con halógeno, amino, ciano, nitro, amidino, guanidino, un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes del "carbociclo opcionalmente sustituido" y del "heterociclo opcionalmente sustituido" son como se definen en la presente memoria descriptiva. En una forma de realización particular tales grupos carbociclo y heterociclo están sustituidos con hidroxilo, alquilo, alcoxi, acilo, halógeno, mercapto, oxo, carboxilo, acilo, alquilo sustituido con halógeno, amino, ciano, nitro, amidino, y guanidino. En una forma de realización, R_7 es H, halógeno, alquilo, arilo, aralquilo, amino, arilamino, alquilamino, aralquilamino, alcoxi, ariloxi o aralquiloxi. En una forma de realización, R_7 es H, halógeno, amino, hidroxilo, carboxilo, alquilo, haloalquilo o aralquilo. En una forma de realización particular, R_7 es halógeno, por ejemplo Cl o F. En una forma de realización particular, R_7 es H.

[0044] R_8 es H, alquilo, un carbociclo o un heterociclo en el que uno o más grupos CH_2 o CH de dicho alquilo está opcionalmente sustituido con -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, $-N(R_8)$, o -C(O)-; y dicho alquilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, acilo, halógeno, mercapto, oxo (= O), carboxilo, acilo, alquilo sustituido con halógeno, amino, ciano, nitro, amidino, guanidino, un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes del "carbociclo opcionalmente sustituido" y del "heterociclo opcionalmente sustituido" son como se definen en la presente memoria descriptiva. En una forma de realización particular tales grupos carbociclo y heterociclo están sustituidos con hidroxilo, alquilo, alcoxi, acilo, halógeno, mercapto, oxo, carboxilo, acilo, alquilo sustituido con halógeno, amino, ciano, nitro, amidino, y guanidino. En una forma de realización particular, R_8 es H, alquilo, o acilo. En una forma de realización R_8 es metilo. En otra forma de realización, R_8 es acetilo. En una forma de realización particular, R_8 es H. Se debe entender que las sustituciones definidas para R_7 y R_8 así como para todos los demás grupos variables están restringidas a valencias permitidas.

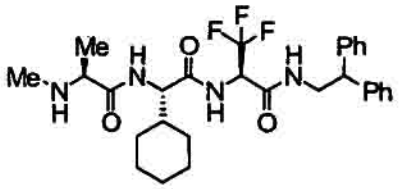
[0045] n es de 1 a 4. En una forma de realización, n es 1. En una forma de realización, n es 2. En una forma de realización n es 3. En una forma de realización, n es 4.

[0046] Los compuestos de la invención contienen átomos de carbono asimétricos. Por consiguiente, los compuestos pueden existir como diastereómeros, enantiómeros o sus mezclas. En las síntesis de los compuestos se pueden emplear racematos, diastereoisómeros o enantiómeros como materiales de partida o como productos intermedios.

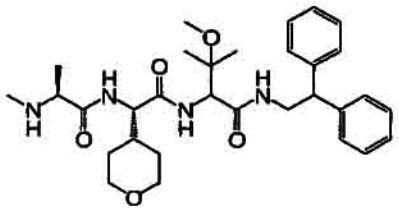
[0047] Los compuestos diastereómeros se pueden separar por procedimientos cromatográficos o de cristalización. De manera similar, las mezclas de enantiómeros se pueden separar usando las mismas técnicas u otras conocidas en la materia. A menos que se dibuje en una orientación estereoquímica particular, cada uno de los átomos de carbono asimétricos puede estar en la configuración R o S, y las dos configuraciones están dentro del alcance de la invención.

[0048] Compuestos particulares con la fórmula I incluyen los siguientes:

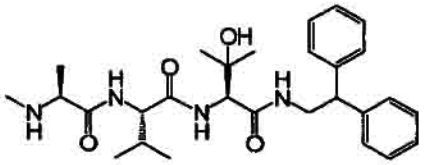
8



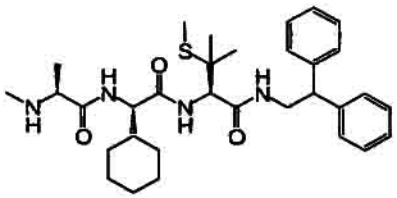
9



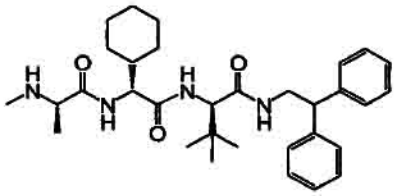
12



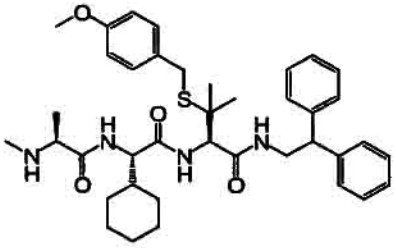
13



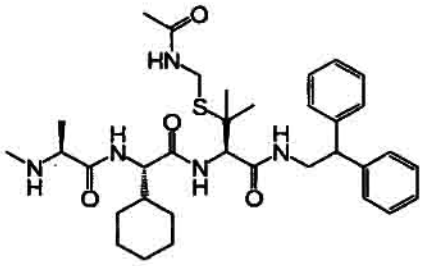
15



17



18

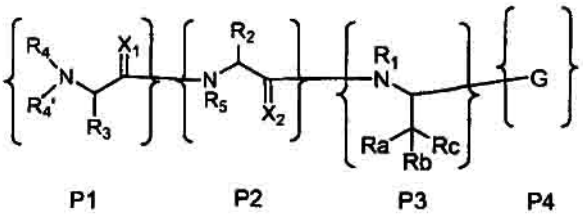


[0049] Los compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas de resonancia y todas esas formas de resonancia están dentro del alcance de la presente invención.

SÍNTESIS

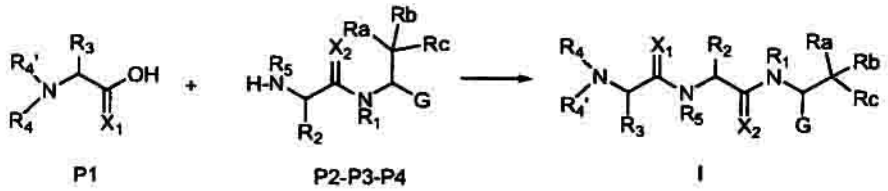
[0050] Los compuestos de la invención se preparan usando técnicas de síntesis orgánica habituales a partir de

materiales de partida y reactivos comercialmente disponibles. Se apreciará que los procedimientos sintéticos empleados en la preparación de los compuestos de la invención dependerán de los sustituyentes particulares presentes en el compuesto y de que pueden ser necesarias diversas etapas de protección y desprotección que son habituales en síntesis orgánica, pero que es posible que no estén ilustradas en los siguientes esquemas. En un esquema sintético general los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando técnicas típicas de la química de péptidos acoplando los análogos del resto aminoácido con procedimientos típicos de acoplamiento de amidas. Por conveniencia, los compuestos con la fórmula I se pueden representar mediante cuatro regiones de análogos de aminoácidos P1, P2, P3 y P4:

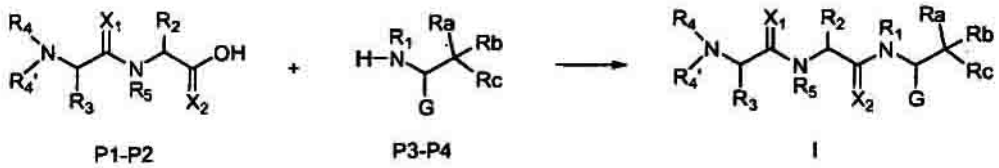


[0051] En el esquema 1, los análogos de los restos aminoácidos amino protegidos P1 a P4 se pueden acoplar secuencialmente en cualquier orden para dar el compuesto final con la fórmula I. Por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden preparar según las etapas mostradas en los esquemas 1a o 1b.

Esquema 1a

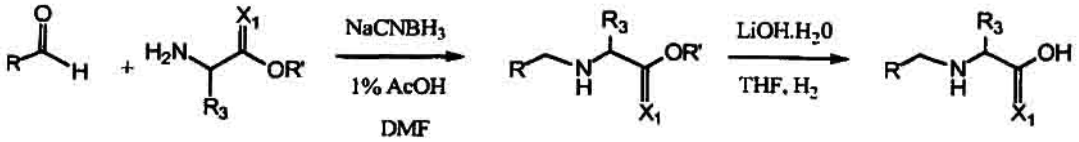


Esquema 1b



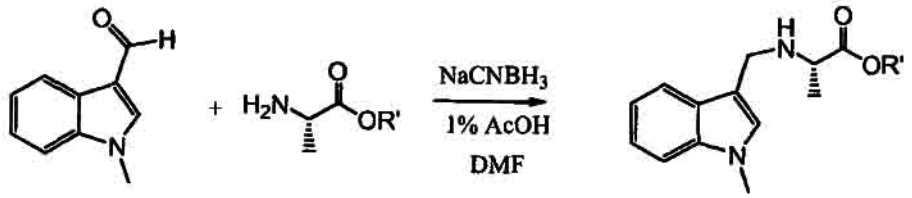
[0052] Compuestos en los que R_4 o R_4' son distintos de H se pueden preparar según técnicas habituales de química orgánica, por ejemplo mediante aminación reductora en la que un análogo del resto aminoácido de partida, por ejemplo, NH_2-CH(R_3)-C(O)-OH se hace reaccionar con un aldehído o cetona adecuado para dar los sustituyentes R_4 y R_4' deseados como se ilustra en el esquema siguiente. El compuesto intermedio P1 del aminoácido sustituido R_4/R_4' resultante se puede conjugar a continuación con el siguiente compuesto intermedio P2 del aminoácido o con el resto del compuesto (P2-P3-P4) utilizando procedimientos de acoplamiento de péptidos habituales.

Esquema 2



[0053] En una forma de realización particular, la alanina se hace reaccionar con 1-metilindol-2-carboxaldehído y se reduce con cianoborohidruro de sodio disuelto en HOAc / DMF al 1 % para dar el resto P1 de alanina N-sustituido que se puede usar en la preparación de compuestos de la invención como se muestra en el siguiente esquema.

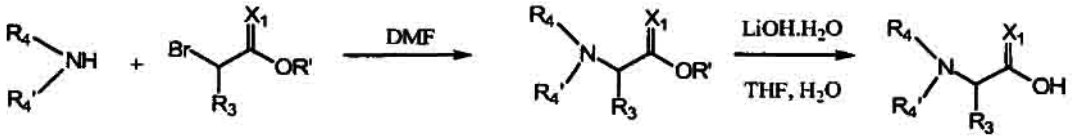
Esquema 3



[0054] Alternativamente, el procedimiento de aminación reductora para introducir sustituyentes R_4/R_4' es la etapa final en la preparación del compuesto.

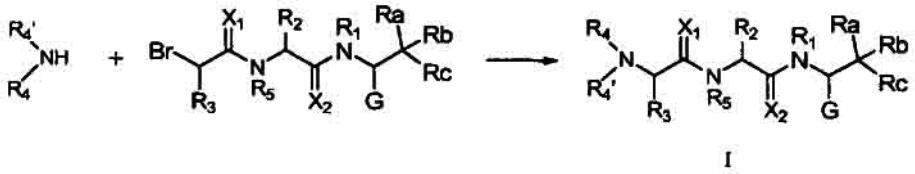
[0055] Cuando los sustituyentes R_4 o R_4' son distintos de H, también se pueden preparar por sustitución de un compuesto intermedio ácido adecuado que incorpora un grupo saliente con una amina deseada. Por ejemplo Br-CH(R_3)-C(O)-OH está sustituido con una amina R_4-NH_2 o R_4-NH-R_4' según el siguiente esquema.

Esquema 4

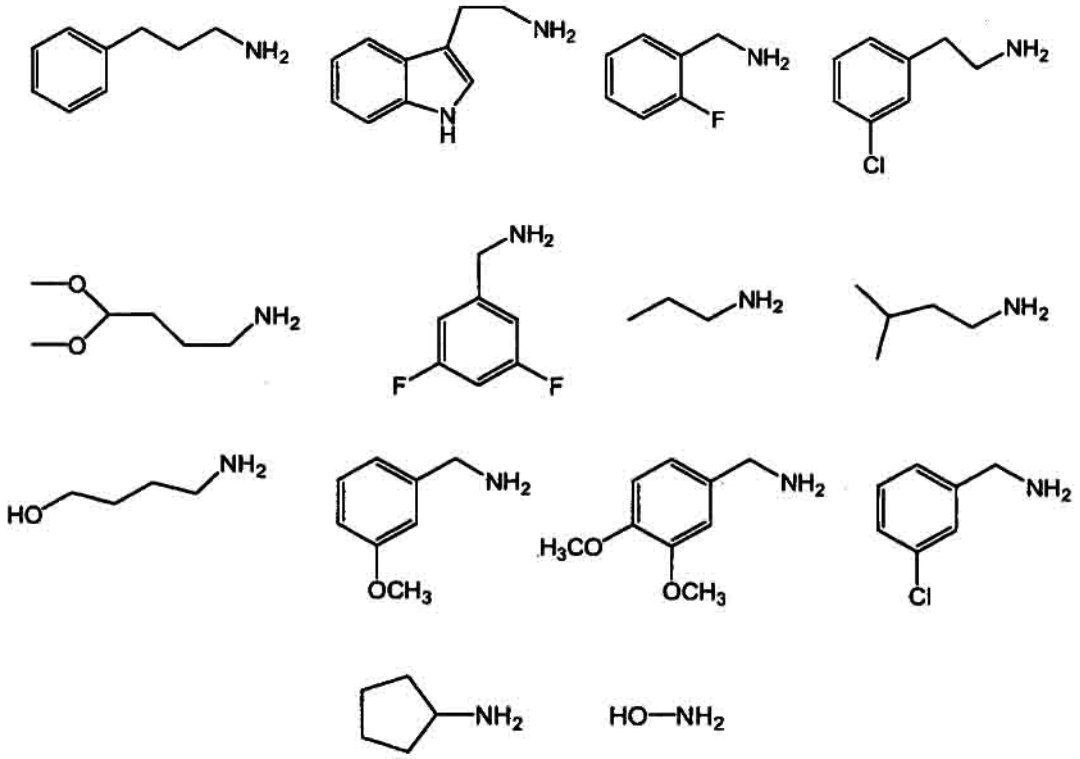


[0056] Alternativamente, la reacción de sustitución que introduce los sustituyentes R_4 o R_4' se puede realizar como etapa final en la preparación del compuesto como se ilustra en el esquema siguiente.

Esquema 5



[0057] En una forma de realización particular, se hace reaccionar ácido 2-bromopropiónico con las siguientes aminas disueltas en DMF y se burbujea hasta que se haya completado la sustitución para formar restos P1 de alanina N-sustituidos:



[0058] Los compuestos de la invención en los que cualquiera de los dos X_1 o X_2 es azufre, es decir, que el compuesto incorpora una tioamida, se pueden preparar según técnicas establecidas de química orgánica. Por ejemplo, los compuestos en los que X_2 es azufre se pueden preparar a partir de un análogo de un resto aminoácido Fmoc protegido NH_2-CH(R_2)-COOH que se hace reaccionar con un reactivo de tionación tal como el reactivo de Lawesson o P_4S_{10}.

INDICACIONES

[0059] Los compuestos de la invención inhiben la unión de al menos algunas de las proteínas IAP a caspasas y/o Smac. En una forma de realización particular, los compuestos de la invención inhiben la unión de X-IAP a Smac. En una forma de realización particular, los compuestos de la invención inhiben la interacción de unión de X-IAP con las caspasas 3 y 7. En otra forma de realización particular, los compuestos inhiben la unión de ML-IAP a Smac. En otra forma de realización particular, los compuestos de la invención inhiben la unión de C-IAP1 a Smac. En otra forma de realización particular, los compuestos de la invención inhiben la unión de C-IAP2 a Smac. Por consiguiente, los compuestos de la invención son útiles para inducir la apoptosis en las células o para sensibilizar a las células a las señales apoptóticas, a las células cancerígenas en particular. Los compuestos de la invención son útiles para inducir apoptosis en células que sobreexpresan proteínas IAP. Alternativamente, los compuestos de la invención son útiles para inducir la apoptosis en células en las que la vía apoptótica mitocondrial está interrumpida de manera que se inhibe la liberación de Smac a partir de proteínas ML-IAP, por ejemplo, mediante la regulación al alza de la Bcl-2 o regulación a la baja de Bax / Bak. En términos más generales, los compuestos se pueden utilizar para el tratamiento de todos los tipos de cáncer que no experimentan apoptosis. Ejemplos de tales tipos de cáncer incluyen neuroblastoma, carcinoma del intestino como carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis, carcinoma de esófago, carcinoma labial, carcinoma de laringe, carcinoma de hipofaringe, carcinoma de lengua, carcinoma de las glándulas salivares, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma tiroideo medular, carcinoma tiroideo papilar, carcinoma renal, carcinoma del parénquima del riñón, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello uterino, carcinoma del cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma de corion, carcinoma pancreático, carcinoma de próstata, carcinoma testicular, carcinoma de mama, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (LLC), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia / linfoma de linfocitos T del adulto, carcinoma hepatocelular, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma pulmonar de células pequeñas, carcinoma pulmonar de células no pequeñas, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma coroideo, seminoma,

rabdomiosarcoma, craneofaringeoma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

[0060] Los compuestos de la invención son útiles para sensibilizar a las células a las señales de apoptosis. En consecuencia, los compuestos se pueden administrar antes de, simultáneamente con, o después de la administración de la terapia de radiación o quimioterapia citostática o antineoplásica. Los compuestos quimioterapéuticos citostáticos adecuados incluyen, pero no están limitados a (i) antimetabolitos, tales como citarabina, fludarabina, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, gemcitabina, hidroxiurea o metotrexato; (ii) agentes para la fragmentación del ADN, tales como bleomicina, (iii) agentes para su entrecruzamiento con el ADN, tales como clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida o mostaza de nitrógeno, (iv) agentes intercalantes tales como adriamicina (doxorrubicina) o mitoxantrona; (v) inhibidores de la síntesis de proteínas, tales como L-asparaginasa, cicloheximida, puromicina o toxina diftérica, (vi) venenos de la topoisomerasa I, tales como camptotecina o topotecán; (vii) venenos de la topoisomerasa II, tales como etopósido (VP-16) o tenipósido; (viii) agentes dirigidos a los microtúbulos, tales como colcemid, colchicina, paclitaxel, vinblastina o vincristina; (ix) inhibidores de las quinasas tales como flavopiridol, estaurosporina, STI571 (CPG 57148B) o UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina), (x) agentes de investigación diversos tales como tioplatino, PS-341, fenilbutirato, ET-18-OCH_3, o inhibidores de la farnesil transferasa (L-739749, L-744832); polifenoles tales como quercetina, resveratrol, piccatannol, galato de epigalocatequina, teaflavinas, flavanoles, procianidinas, ácido betulínico y derivados de los mismos; (xi) hormonas tales como glucocorticoides o fenretinida; (xii) antagonistas de hormonas, como tamoxifeno, finasterida o los antagonistas de la LHRH. En una forma de realización particular, los compuestos de la presente invención se coadministran con un compuesto citostático seleccionado del grupo constituido por cisplatino, doxorrubicina, taxol, taxotere y mitomicina C. En una forma de realización particular, el compuesto citostático es doxorrubicina.

[0061] Otra clase de compuestos activos que se pueden utilizar en la presente invención son aquellos que son capaces de sensibilizar o inducir la apoptosis mediante la unión a receptores de muerte ("agonistas de los receptores de muerte"). Tales agonistas de los receptores de muerte incluyen ligandos de los receptores de muerte tales como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), factor de necrosis tumoral β (THF-ß, linfotoxina-α), LT-β (linfotoxina-ß), TRAIL (Apo2L, ligando de DR4), ligando de CD95 (Fas, APO-1), ligando de TRAMP (DR3, Apo-3), ligando de DR6 así como fragmentos y derivados de cualquiera de dichos ligandos. En una forma de realización, el ligando del receptor de muerte es el TNF-α. En una forma de realización particular, el ligando del receptor de muerte es Apo2L / TRAIL. Además, los agonistas de receptores de muerte comprenden anticuerpos agonistas para los receptores de muerte tales como el anticuerpo anti-CD95, anticuerpo anti-TRAIL-R1 (DR4), anticuerpo anti-TRAIL-R2-(DR5), anticuerpo anti-TRAIL-R3, anticuerpo anti-TRAIL-R4, anticuerpo anti-DR6, anticuerpo anti-TNF-RI y anticuerpo anti-TRAMP (DR3) así como fragmentos y derivados de cualquiera de dichos anticuerpos.

[0062] Con el fin de sensibilizar a las células para la apoptosis, los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar en combinación con terapia de radiación. La frase "terapia de radiación" se refiere a la utilización de radiación electromagnética o de partículas en el tratamiento de la neoplasia. La terapia de radiación se basa en el principio de que altas dosis de radiación administrada en una zona objetivo producirán la muerte de las células que se están reproduciendo tanto en tejidos tumorales como en tejidos normales. El régimen de dosificación de la radiación se define generalmente en términos de dosis de radiación absorbida (rad), tiempo y fraccionamiento, y debe estar cuidadosamente definido por el oncólogo. La cantidad de radiación que recibe un paciente dependerá de diversas consideraciones, pero las dos más importantes son la localización del tumor en relación con otras estructuras críticas u órganos del cuerpo, y el grado de diseminación alcanzado por el tumor. Ejemplos de agentes radioterapéuticos se proporcionan en, pero no se limitan a, terapia de radiación y es conocido en la técnica (Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, en Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devita y col., 4th ed., vol. 1, 1993). Avances recientes en terapia de radiación incluyen radioterapia de haz externo tridimensional conformal de intensidad modulada (IMRT), radiocirugía estereotáctica y braquiterapia (radioterapia intersticial), esta última que sitúa a la fuente de radiación directamente en el tumor en forma de "semillas" implantadas. Estas nuevas modalidades de tratamiento proporcionan mayores dosis de radiación al tumor, lo que explica su mayor eficacia en comparación con la radioterapia estándar con un haz externo.

[0063] La radiación ionizante con radionucleidos que emiten radiación beta se considera la más útil para las aplicaciones radioterapéuticas debido a una transferencia de energía lineal moderada (LET) de la partícula ionizante (electrón) y su alcance intermedio (típicamente varios milímetros en el tejido). Los rayos gamma proporcionan dosificaciones a niveles inferiores a distancias mucho mayores. Las partículas alfa representan el otro extremo, que proporcionan una dosificación LET muy alta, pero tienen un alcance extremadamente limitado y por tanto deben estar en contacto íntimo con las células del tejido a tratar. Además, los emisores alfa generalmente son metales pesados, lo que limita la química posible y presenta excesivos riesgos por fugas de radionúclidos desde la zona a tratar. Dependiendo del tumor a tratar se contemplan todo tipo de emisores dentro del alcance de la presente invención.

[0064] Además, la presente invención abarca tipos de radiación no ionizante, como por ejemplo ultravioleta (UV), luz visible de alta energía, radiación de microondas (terapia de hipertermia), radiación infrarroja (IR) y láser. En una forma de realización particular de la presente invención se aplica radiación UV.

[0065] La invención también incluye composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como procedimientos de uso de los compuestos de la invención para preparar tales composiciones y medicamentos. Normalmente, los compuestos de fórmula I utilizados en los procedimientos de la invención se formulan mediante la mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado, y en el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no sean tóxicos para los receptores a las dosis y concentraciones empleadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero puede variar desde aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón acetato a pH 5 es una forma de realización adecuada. En una forma de realización, el compuesto inhibidor para su uso en la presente memoria descriptiva está esterilizado. El compuesto normalmente se almacenará como una composición sólida, aunque son aceptables formulaciones liofilizadas o disoluciones acuosas.

[0066] La composición de la invención se formulará, dosificará y administrará de forma consistente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno particular a tratar, el mamífero particular a tratar, las condiciones clínicas del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el procedimiento de administración, el calendario de administración, y otros factores conocidos por los médicos. La "cantidad eficaz" del compuesto a administrar se regirá por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la interacción del IAP con las caspasas, inducir la apoptosis o sensibilizar a una célula maligna a una señal apoptótica. Tal cantidad puede estar por debajo de la cantidad que es tóxica para las células normales, o los mamíferos en general.

[0067] Generalmente, la cantidad inicial farmacéuticamente eficaz del compuesto de la invención administrada parenteralmente por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01 – 100 mg/kg, por ejemplo de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo típico inicial de compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día. Las formas de dosificación oral unitarias, tales como comprimidos y cápsulas, pueden contener desde aproximadamente 25 a aproximadamente 1000 mg del compuesto de la invención.

[0068] El compuesto de la invención se puede administrar por cualquier medio adecuado, incluyendo la administración por vía oral, tópica, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, la administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración por vía intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal o subcutánea. Un ejemplo de una forma de dosificación oral adecuada es un comprimido que contiene aproximadamente 25 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, o 500 mg del compuesto de la invención mezclado con aproximadamente 90 – 30 mg de lactosa anhidra, aproximadamente 5 – 40 mg de croscarmelosa de sodio, aproximadamente 5 – 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y aproximadamente 1 – 10 mg de estearato de magnesio. Los principios en polvo primero se mezclan juntos y a continuación se mezclan con una disolución de PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio y se puede compactar para formar comprimidos utilizando un equipo convencional. Una formulación en aerosol se puede preparar disolviendo el compuesto, por ejemplo, 5 – 400 mg, de la invención en una disolución tampón adecuada, por ejemplo, un tampón fosfato, añadiendo un tonificador, por ejemplo, una sal como cloruro sódico, si se desea. Normalmente la disolución se filtra, por ejemplo, utilizando un filtro de 0,2 µm, para eliminar impurezas y contaminantes.

EJEMPLOS

[0069] La invención se entenderá con mayor profundidad por referencia a los siguientes ejemplos. Los reactivos y disolventes se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron tal como se recibieron.

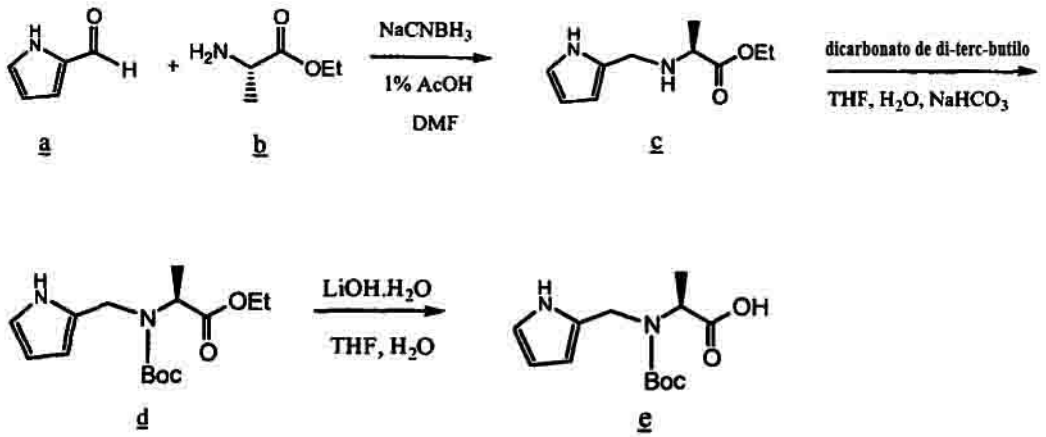
[0070] Las abreviaturas usadas en esta memoria descriptiva son las siguientes:

AcOH: ácido acético;
ACN: acetonitrilo;
Chg: ciclohexilglicina;
DCM: diclorometano;
DIC: N,N'-diisopropilcarbodiimida;
DIPEA: diisopropiletilamina;
DMAP: 4-dimetilaminopiridina;
DME: 1,2-dimetoxietano;

DMF: dimetilformamida;
DMSO: dimetilsulfóxido;
EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;
EEDQ: 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina;
EtOAc: acetato;
EtOH: etanol;
LCMS: espectrometría de masas / cromatografía líquida;
HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
HOAt: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol;
HOBt: N-hidroxibenzotriazol;
HBTU: hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio;
HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento;
MeOH: metanol;
NBS: N-bromosuccinimida;
PyAOP: hexafluorofosfato de 7-azabenzotriazol-1-iloxi-tris-(pirrolidin)fosfonio;
TASF: difluotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio;
TEA: trietilamina;
TFA: ácido trifluoroacético;
THF: tetrahidrofurano;

Ejemplo 1. Ácido 2-[*terc*-butoxicarbonil-(1H-pirrol-2-ilmetil)-amino]-propiónico

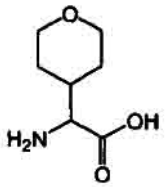
[0071]



[0072] El etiléter de alanina b (5 g, 32,5 mmol), pirrol-2-carboxaldehído a (3,1 g, 32,5 mmol), cianoborohidruro de sodio (2,04 g, 32,5 mmol) y AcOH (1 %) se mezclaron en DMF y se agitó durante toda la noche. La reacción se inactivó con H_2O, y la DMF se evaporó. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 0,1 N, se secó y se concentró para dar el producto c 2,5 g. El éster resultante c (2,5 g, 12,8 mmol), y dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,06 g, 14 mmol) se mezclaron en THF, H_2O con $NaHCO_3$ y se agitó durante toda la noche. El THF se evaporó, y la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, NH_4Cl saturado y salmuera. Después de secar, la mezcla se concentró para dar el éster protegido con Boc d, 3,3 g. El éster protegido con BOC d (1,67 g, 5,6 mol), hidróxido de litio monohidratado (284 mg, 6,77 mmol) se mezclaron en THF y H_2O a 0 °C. El THF se extrajo sobre vacío, y la disolución se acidificó con H_2SO_4 diluido, y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporaron dando el producto ácido 2-[*terc*-butoxicarbonil-(1H-pirrol-2-ilmetil)-amino]-propiónico e.

Ejemplo 2. Tetrahidropiranilglicina

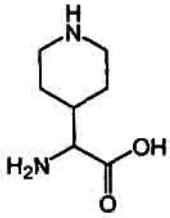
[0073]



[0074] La tetrahidropiranilglicina se adquirió en Novabiochem, o se sintetizó siguiendo la bibliografía: Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; Holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Emini, E. A.; Schleife, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. J. Med. Chem, 1993, 36, 2300-2310).

Ejemplo 3. Piperidinilglicina

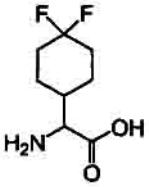
[0075]



[0076] La piperidinilglicina se sintetizó siguiendo los procedimientos descritos por Shieh y col. (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425.

Ejemplo 4. 4,4-Difluorociclohexilglicina

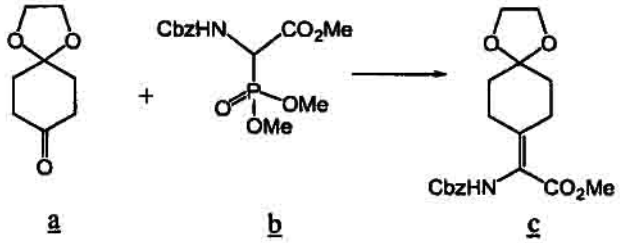
[0077]



[0078] La 4,4-difluorociclohexilglicina se preparó siguiendo los procedimientos descritos en la solicitud de patente de EE.UU. 2003/0216325.

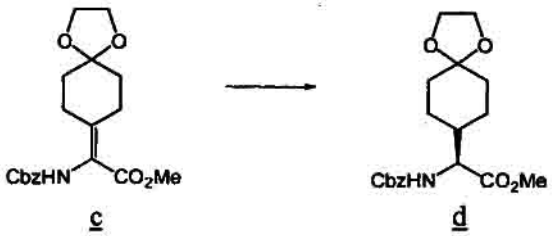
Ejemplo 5. Ácido Boc (S)-2-amino-2-(4-hidroxiciclohexil)acético

[0079]

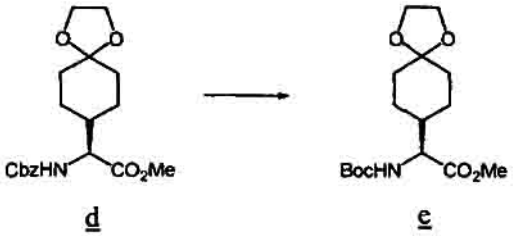


[0080] Siguiendo el procedimiento descrito por Sheih y col. (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425), se añadió una disolución de la cetona a (8,4 g) y EtOAc (30 ml) a una disolución del metiléter de N-Cbz-fosfonoglicina b, TMG (4,5 ml) y EtOAc (30 ml). La disolución se mantuvo a temperatura ambiente durante 48 h, después se lavó

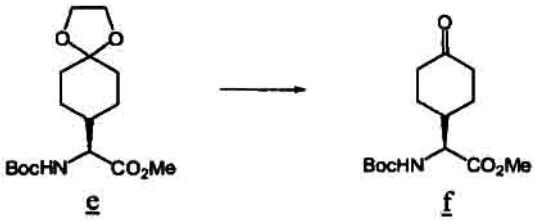
con HCl 1N (3 × 50 ml), salmuera (1 × 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se adsorbió sobre Celite y se purificó por cromatografía, y a continuación se purificó adicionalmente por re-cristalización a partir de EtOAc / hexanos para dar 5,2 g de producto c.



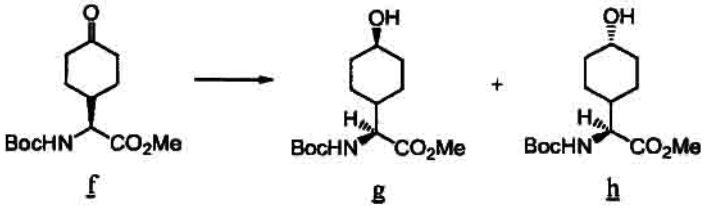
[0081] Siguiendo el procedimiento descrito por Sheih (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421-2425), se agitó vigorosamente una disolución de la eneamida c (5,0 g), (S,S)-Me-BPE-Rh (I) (1,5 g, Strem Chemicals, Newburyport, MA), y MeOH (100 ml) a 70 psi de H_2 durante 48 horas. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc y se filtró a través de SiO_2 con más EtOAc. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 4,0 g de producto d como un sólido incoloro.



[0082] Una mezcla de Cbz-carbamato d, (4,0 g) Boc_2O, (2,9 g), 20 % de $Pd(OH)_2$•C (1,0 g) y MeOH (30 ml) se mantuvo en atmósfera de H_2 durante 6 h. La mezcla se filtró a través de Celite con MeOH. El disolvente se retiró a presión reducida para dar 4,5 g de residuo e, que se recogió directamente.

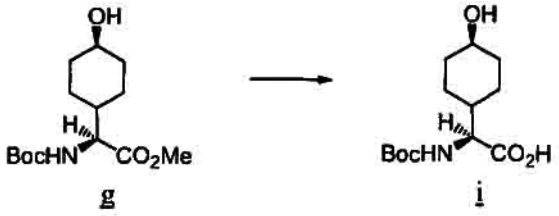


[0083] El residuo e anterior se disolvió en H_2O (10 ml), AcOH (30 ml), THF (5 ml), y ácido dicloroacético (3 ml) y se mantuvo a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió agua (5 ml) a la disolución y se mantuvo hasta que la hidrólisis se hubo completado, tal como se comprueba por HPLC-MS. Se añadió Na_2CO_3 sólido con cuidado hasta que cesó el desprendimiento de gases, la mezcla se diluyó con una disolución acuosa de $NaHCO_3$, y se extrajo con EtOAc al 10 % / DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar 2,9 g de producto f.



[0084] Una mezcla de la cetona f (1,5 g) y MeOH (50 ml) se trató con $NaBH_4$ (290 mg) a 0 °C durante 20 min. La mezcla se acidificó a ~ pH 1 con ácido cítrico acuoso al 10 % y el MeOH se retiró a presión reducida. El residuo se

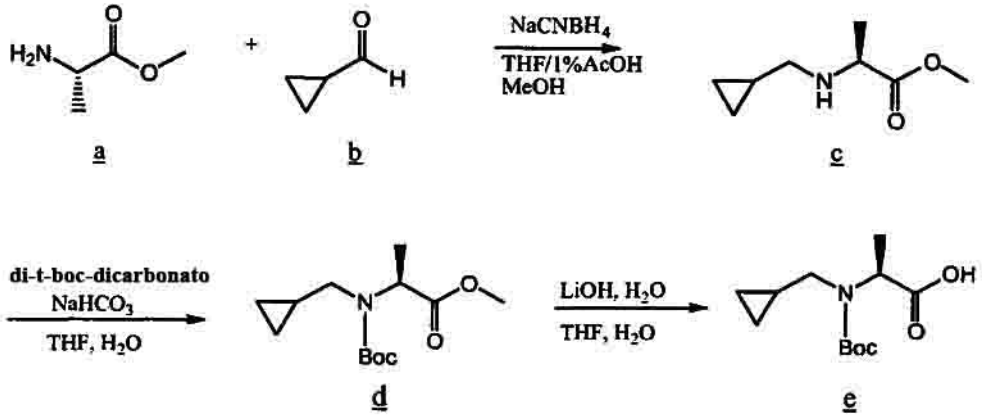
diluyó con agua y se extrajo con EtOAc al 20 % / DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para dar 1,17 g de producto g y 0,23 g de producto h.



[0085] Una mezcla del éster g (1,17 g), LiOH•H_2O (160 mg), THF (3 ml) y agua (4,5 ml) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con salmuera y se extrajo exhaustivamente con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró para dar el ácido i (525 mg).

Ejemplo 6. N-Boc-N-ciclopropilmetil-L-alanina

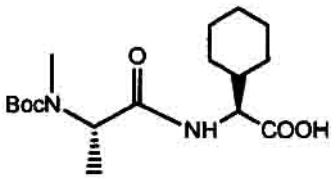
[0086]



[0087] El clorhidrato del éster metílico de L-alanina a (5 g, 35,8 mmol) y el ciclopropanocarboxaldehído b (2,67 ml, 35,8 mmol) se suspendieron en 50 ml de THF con AcOH al 1 %. La adición de 5 ml de CH_3OH hizo que la disolución turbia se volviese clara. Se añadió $NaCNBH_4$ (2,25 g, 35,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de NaOH acuoso 1 N, se extrajo dos veces con EtOAc, las fases orgánicas se secaron sobre Na_3SO_4 y se concentró hasta sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía usando EtOAc / hexano al 30 % (teñidas por ninhidrina) para obtener el compuesto c (1 g, 18 %). El compuesto c (1 g, 6,37 mmol) y di-*t*-boc-dicarbonato (2,1 g, 9,55 mmol) se diluyeron en THF (20 ml) y H_2O (20 ml), y se añadió $NaHCO_3$ (1,3 g, 15,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche para completar la reacción. El THF se retiró a presión reducida, y la fase acuosa se extrajo 3 veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N, NH_4Cl saturado seguido por salmuera, y a continuación se concentró hasta sequedad. El compuesto protegido con BOC d (1,39 g, 5,40 mmol) se agitó con LiOH•H_2O (1,14 g, 27 mmol) en THF (20 ml) y H_2O (20 ml) durante toda la noche a temperatura ambiente. El THF se retiró, y la fase acuosa se ajustó a pH = 4 mediante la adición de ácido cítrico al 10 %, y a continuación se extrajo con EtOAc 3 veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentró. El producto en bruto se purificó mediante una columna C-18 de fase inversa eluida con el 0 % – 50 % de acetonitrilo / H_2O para dar el compuesto e puro en forma de sólido blanco (794 mg).

Ejemplo 7. N-Boc-N-metil-L-alanina-L-ciclohexilglicina

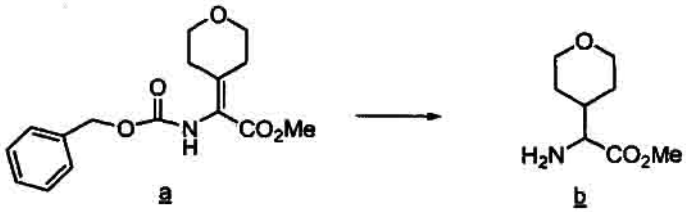
[0088]



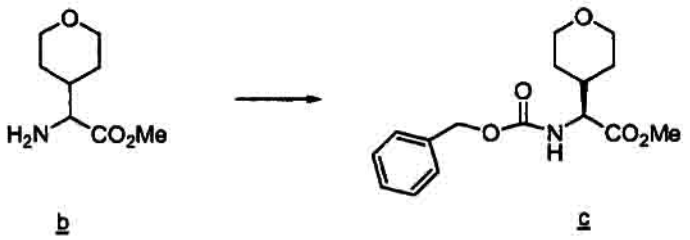
[0089] Una disolución de Fmoc-L-ciclohexilglicina (3,6 g, 9,6 mmol) disuelta en DCM (50 ml) y DIPEA (5,6 ml, 32 mmol) se añadió a una resina de cloruro de 2-clorotritilo (5 g, 8 mmol) y se agitó suavemente durante 3 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó 4 veces con DCM, 3 veces con DCM / MeOH / DIPEA (17: 2: 1), 3 veces con DCM, y 2 veces con dimetilacetamida (DMA). El grupo Fmoc se retiró tratando la resina con piperidina al 20 % / DMA (50 ml) durante 15 minutos. La resina se lavó 6 veces con DMA. Se añadió una disolución de Boc-N-metilalanina (3,3 g, 16 mmol), HBTU (6,1 g, 16 mmol), y DIPEA (5,6 ml, 32 mmol) y DMA / DCM (1: 1, 50 ml) a la resina y se agitó suavemente durante 2 horas a temperatura ambiente. La resina se lavó 5 veces con DMA, 2 veces con DCM, y se secó a presión reducida. El dipéptido se escindió de la resina mediante agitación suave con HOAc / TFE / DCM (1: 1: 3, 100 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. La resina se separó por filtración y se concentró la disolución. El AcOH residual se retiró por destilación azeotrópica con hexanos (15 veces su volumen). El residuo sólido se purificó por HPLC de fase inversa (C18, MeCN-H_2O, 0,1 % de TFA) y los disolventes se eliminaron por liofilización para dar 1,2 g (43 %) del dipéptido N-Boc-N-metil-L-alanina-L-ciclohexilglicina como un polvo blanco.

Ejemplo 8. N-Boc-N-metil-L-alanina-L-deshidropiranilglicina

[0090]

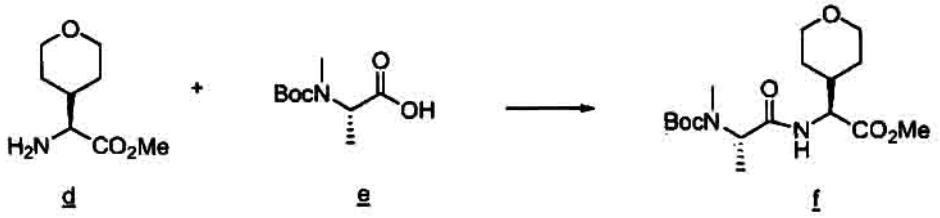


[0091] Una mezcla del metiléter de N-Cbz-deshidropiranilglicina a (Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martínez, J. P. J. Am Chem. Soc. 1995, 117, 9375, y las referencias allí citadas) (5,2 g, 17 mmol), 5 % de Pd•C (500 mg), MeOH (75 ml) y THF (25 ml) se mantuvo en atmósfera de H_2 durante 24 h. La mezcla se filtró a través de Celite y el Celite se lavó con MeOH, y se concentró a presión reducida para dar un rendimiento cuantitativo de la amina b como un aceite incoloro, que se utilizó directamente.

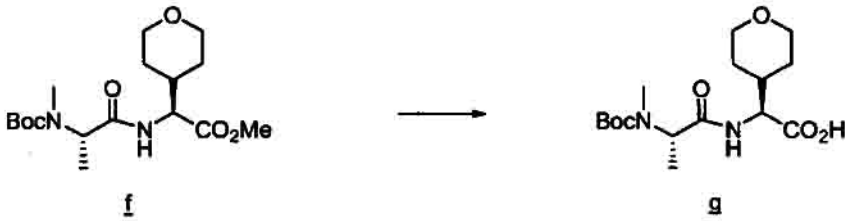


[0092] La amina b preparada anteriormente se combinó con CH_2Cl_2 (40 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (40 ml) y se enfrió a 0 °C. A continuación se añadió cloruro de benciloxicarbonilo (3,0 ml) gota a gota y la mezcla se agitó vigorosamente durante toda la noche. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 × 50 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró, se adsorbió sobre Celite y se sometió a cromatografía (ISCO, columna de sílice de 120 g, elución con gradiente de 5 – 55 % de EtOAc-hexanos) para dar 4,15 g (80 %) del metiléter racémico de Cbz-piranilglicina. Los enantiómeros se separaron en una columna Chiracel OD eluyendo con EtOH-hexanos al 10 %. En estas condiciones el S-enantiómero c deseado eluye primero.

[0093] Una mezcla del metiléter de (S)-N-Cbz-piranilo glicina c (2,4 g, 7,82 mmol) 10 % de Pd-C (700 mg), y MeOH (80 ml) se mantuvo bajo 1 atmósfera de H_2 durante 24 h. La mezcla se filtró a través de Celite con MeOH, y se concentró a presión reducida para dar 1,35 g (100 %) de la amina d como un aceite incoloro. Alternativamente, la piranilglicina se puede sintetizar en forma enantiopura siguiendo el procedimiento de Ghosh (Ghosh, A. K.; Thompson, W. J.; Holloway, M. K.; McKee, S. P.; Duong, T. T.; Lee, H. Y.; Munson, P. M.; Smith, A. M.; Wai, J. M.; Darke, P. L.; Zugay, J. A.; Imini, E. A.; Schleif, W. A.; Huff, J. R.; Anderson, P. S. J. Med Chem., 1993, 36, 2300).



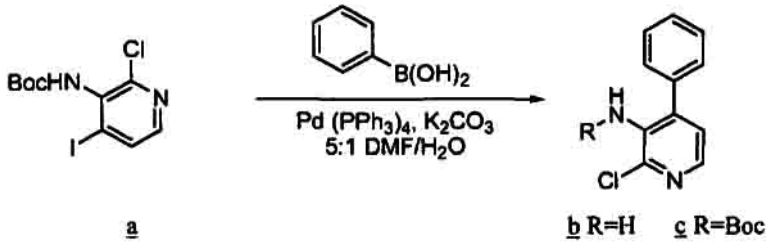
[0094] Una mezcla de la amina d (1,35 g, 7,8 mmol), N-Boc-N-metil alanina e (1,74 g, 8,6 mmol), EDC (1,65 g, 8,8 mmol) y MeCN (50 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante toda la noche. El MeCN se retiró a presión reducida, y el residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con HCl 0,5 N (3 × 10 ml), NaOH 0,5 N (3 × 10 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró para dar 2,1 g (75 %) del dipéptido protegido f, como un aceite claro.



[0095] A una disolución a 0 °C del éster f (2,10 g, 5,86 mmol) y THF (50 ml) se le añadió LiOH•H_2O (1,23 g, 29,3 mmol) y agua (2 ml). La mezcla se mantuvo a 0 °C durante 2 h, a continuación se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó durante toda la noche. La mayor parte del THF se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con CH_2Cl_2, se lavó con HCl 0,5 N, se secó ($MgSO_4$), se filtró, y se concentró para dar 1,53 g (78 %) del dipéptido N-Boc-N-metil-L-alanina-L-deshidropiranilglicina g, como un sólido incoloro.

Ejemplo 9. 7-Fenil-2-(pirrolidin-2-il)tiazolo[5,4-b]piridina

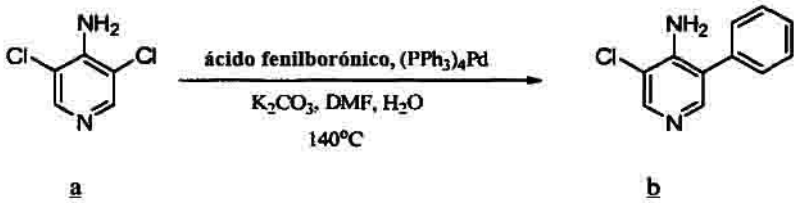
[0096]



[0097] Se pesaron el *terc*-butil éster del ácido (2-cloro-4-yodo-piridin-3-il)-carbámico a (4,20 g, 11,8 mmol), ácido fenilborónico (1,90 g, 15,6 mmol), carbonato de potasio (2,42 g, 17,5 mmol) y tetrakistrifenilfosfina de paladio (0) (0,68 g, 0,59 mmol) en un vial de microondas de 20 ml. El vial se evacuó, y a continuación se purgó tres veces con nitrógeno gaseoso. Se añadieron 16,7 ml de DMF seca, y 3,3 ml de agua, que se habían desgasificando mediante con el burbujeo de nitrógeno a través de él durante toda la noche. A continuación el vial se tapó y se calentó en el microondas a 130 °C durante 40 minutos. La disolución resultante se vertió en 250 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El aceite resultante se adsorbió en gel de sílice y se purificó por cromatografía súbita (150 g de SiO_2, del 0 % al 40 % de EtOAc en hexanos) para dar la 2-cloro-3-amino-4-fenil piridina b (0,84 g, 4,1 mmol, 35 %) y la 2-cloro-3-amino-4-fenil piridina c protegida con BOC (1,74 g, 5,7 mmol, 48 %) como sólidos de color amarillo y blanco, respectivamente.

Ejemplo 10. 7-Fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)tiazolo[5,4-c]piridina

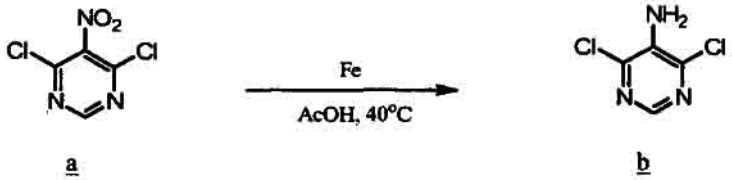
[0098]



[0099] La 4-amino-3,5-dicloropiridina a (2,0 g, 12,3 mmol), tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (696 mg, 0,6 mmol), ácido fenilborónico (1,9 g, 15,9 mmol) y carbonato de potasio (2,2 g, 15,9 mmol) se mezclaron en un vial de microondas de 10 ml en atmósfera de N_2. Se añadió DMF (6 ml) y H_2O desoxigenada (1,2 ml). Se burbujeó N_2 a través de la mezcla durante 5 min y la mezcla se calentó a 140 °C durante 20 min en el microondas. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El aceite marrón resultante se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía súbita (SiO_2, del 0 % al 70 % de acetato de etilo / hexano) para dar 970 mg (37 %) de b como un aceite incoloro. MS: m/z = 205 (M + H).

Ejemplo 11. 7-Fenil-2-((S)-pirrolidin-2-il)tiazolo[5,4-d]pirimidina

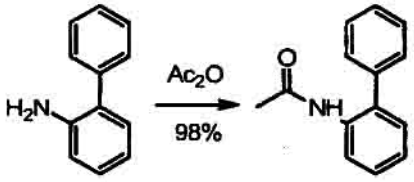
[0100]



[0101] Se añadió hierro en polvo (12,5 g, 112 mmol) a una suspensión de 4,6-dicloro-5-nitropirimidina a (7,0 g, 36,1 mmol) en ácido acético (70 ml). La mezcla se agitó a 40 °C durante 45 min. La mezcla se vertió sobre hielo y se neutralizó por adición de bicarbonato sódico sólido. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtró y se concentró para dar un sólido de color amarillo pálido. La recristalización en acetato de etilo caliente proporcionó 3,6 g (61 %) del compuesto b como agujas de color blanquecino. MS: m/z = 165 (M + H).

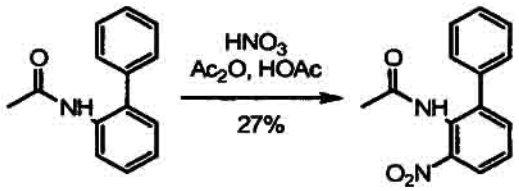
Ejemplo 12. 2,3-Diaminobifenilo

[0102]



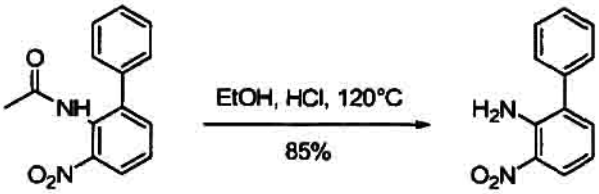
a b

[0103] Se disolvió 2-aminobifenilo a (21,9289 g, 130 mmol) en Ac_2O (30 ml, 318 mmol) y se agitó durante 10 minutos. Se añadió una fracción adicional de Ac_2O (10 ml, 106 mmol) y se agitó durante 10 minutos más. La muestra se vertió sobre hielo. El sólido resultante se filtró sobre vacío y se lavó con H_2O para dar N-acetil-2-aminobifenilo b (26,955 g, 128 mmol, 98 %).



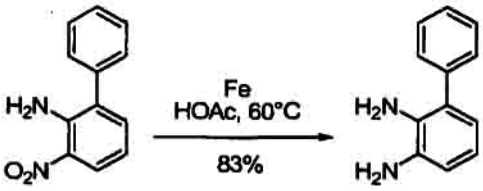
b c

[0104] Siguiendo el procedimiento general de Stepan (Stepan, A.H., y col., J. Am. Chem. Soc., 1949, 71, 2438), se mezclaron N-acetil-2-aminobifenilo b (7,198 g, 34,1 mmol), HOAc (6 ml), y Ac_2O (5 ml) y se calentaron a 120 °C durante unos minutos hasta que el N-acetil-2-aminobifenilo b se hubo disuelto. La muestra se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió lentamente HOAc (1,5 ml) a 2,3 ml de HNO_3 fumante (2,3 ml, 54,5 mmol) en un baño de hielo. Mientras se mantiene una temperatura inferior a 26,5 °C, se añadió rápidamente 1,5 ml de la mezcla de HNO_3 y a continuación se añadió gota a gota el resto de la mezcla de HNO_3 al N-acetil-2-aminobifenilo b. La muestra se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y a continuación se almacenó a 4 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en hielo y se extrajo una vez con benceno. La fase de benceno se almacenó a 4 °C durante 1 hora. El sólido resultante se filtró sobre vacío y se lavó con benceno frío para dar N-acetil-2-amino-3-nitrobifenilo c (2,346 g, 9,15 mmol, 27 %).



c d

[0105] Se mezclaron N-acetil-2-amino-3-nitrobifenilo c (1,008 g, 3,93 mmol), EtOH (19 ml, 325 mmol), y HCl concentrado (5 ml, 50 mmol) y se sometió a reflujo a 120 °C durante toda la noche. La muestra se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía súbita (12 g de SiO_2, 0-33 % de EtOAc en hexanos) para dar 2-amino-3-nitrobifenilo d (0,720 g, 3,36 mmol, 85 %).

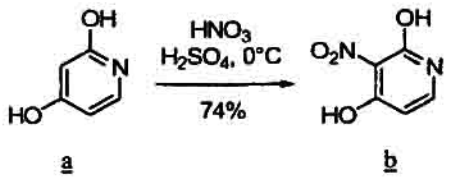


d e

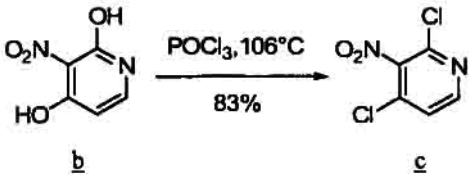
[0106] El 2-amino-3-nitrobifenilo d (0,613 g, 2,86 mmol) se purgó en nitrógeno durante 30 minutos y a continuación se añadió HOAc (5 ml) seguido de hierro en polvo (0,4895 g, 8,76 mmol). La muestra se calentó a 60 °C durante 30 minutos y se añadió HOAc (5 ml). La muestra se agitó a 60 °C durante 1 hora, y se vertió en hielo. La muestra se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Los extractos de EtOAc se lavaron con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (3 × 100 ml). La fase de EtOAc se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar 2,3-diaminobifenilo e (0,439 g, 2,38 mmol, 83 %).

Ejemplo 13. 3-Amino-4-cloro-2-fenilpiridina

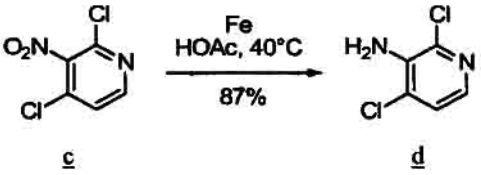
[0107]



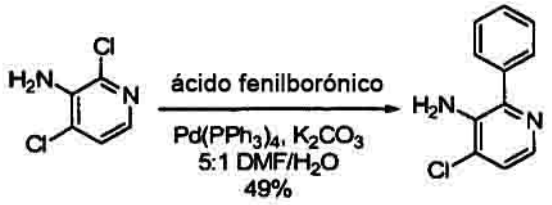
[0108] Siguiendo el procedimiento general de Norman (Norman, M.H., y col., J Med. Chem., 2000, 43, 4288), se combinó 2,4-dihidroxipiridina (4,931 g, 44,4 mmol) y H_2SO_4 (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió HNO_3 (20 ml, 444 mmol) gota a gota. La muestra se agitó durante 30 minutos y se vertió sobre hielo. El sólido resultante se almacenó a 4 °C durante 1 hora y se filtró sobre vacío para dar 2,4-dihidroxi-3-nitropiridina (5,143 g, 32,9 mmol, 74 %).



[0109] Siguiendo el procedimiento general de Norman (Norman, M.H., y col., J. Med. Chem., 2000, 43, 4288), se combinaron 2,4-dihidroxi-3-nitropiridina b (2,0013 g, 12,9 mmol) y $POCl_3$ (25 ml, 268 mmol) en nitrógeno. La mezcla se calentó a 106 °C y se agitó durante toda la noche. La muestra se concentró y se vertió sobre hielo. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Los extractos de EtOAc se lavaron con NaCl saturado (1 × 100 ml). La fase de EtOAc se secó sobre $MgSO_4$ y se filtró. El material en bruto se adsorbió sobre gel de sílice, se filtró a través de un tapón de gel de sílice (50 % de EtOAc en hexanos), y se concentró para dar 2,4-dicloro-3-nitropiridina c (2,058 g, 10,7 mmol, 83 %).



[0110] Se disolvió 2,4-dicloro-3-nitropiridina c (2,058 g, 10,7 mmol) en HOAc (10 ml) en nitrógeno. Se añadió hierro en polvo (1,9191 g, 34,4 mmol). La muestra se calentó a 40 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y a continuación se añadió $NaHCO_3$ para dar una disolución neutra. La muestra se extrajo con EtOAc (3 × 100 ml). Los extractos de EtOAc se lavaron con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (1 × 100 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron una vez más con 100 ml de EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para dar 3-amino-2-4-dicloropiridina d (1,510 g, 9,26 mmol, 87 %).

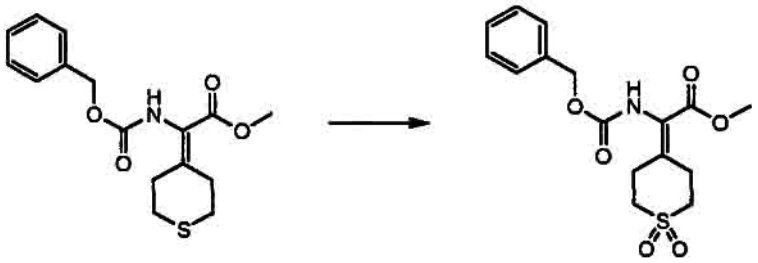


d e

[0111] Se combinaron 3-amino-2,4-dicloropiridina d (0,7047 g, 4,32 mmol), ácido fenilborónico (0,5177 g, 4,24 mmol), K_2CO_3 (0,8023 g, 5,80 mmol), y $Pd(PPh_3)_4$ (0,0702 g, 0,0607 mmol). La muestra se evacuó y se purgó tres veces con nitrógeno. Se añadieron DMF seca (2 ml) y H_2O desoxigenada (0,4 ml). La muestra se calentó al microondas a 130 °C durante 40 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Los extractos de EtOAc se secaron sobre $MgSO_4$ y se filtró. El material en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía súbita (40 g de SiO_2, 0 – 30 % de EtOAc en hexanos) para dar 3-amino-4-cloro-2-fenilpiridina e (0,435 g, 2,12 mmol, 49 %).

Ejemplo 14. Sulfonil aminoácido cíclico N-Boc protegido

[0112]



a b

[0113] El sulfuro a (810 mg, 2,5 mmol), sintetizado según el procedimiento general de Shieh [Shieh, W-C; Xue, S.; Reel, N.; Wu, R.; Fitt, J.; Repic, O. Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2421 – 2425], se disolvió en metanol (25 ml). Se disolvió oxona (4,5 g) en agua desionizada (25 ml). La disolución del sustrato en metanol se enfrió a -10 °C, y se añadió lentamente la disolución acuosa de oxona a la reacción. La reacción se mantuvo en hielo y poco a poco se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante toda la noche. Se usó agua desionizada para diluir la reacción hasta 150 ml aproximadamente, y se vertió en el 90 % de acetato de etilo-hexanos para su extracción. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se adsorbió sobre Celite y se purificó por cromatografía en columna ISCO CombiFlash de 40 g, 5 – 90 % de acetato de etilo-hexanos durante 30 min para dar 804 mg (2,27 mmol, 91 %) del producto sulfona b.

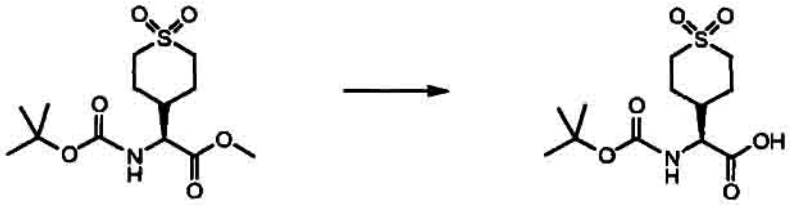
b c

[0114] Siguiendo el procedimiento general de Burk [Burk, M. J.; Gross, M. F.; Martínez, J. P. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 9375 – 9376.], se mezclaron el alqueno b (774 mg 2,19 mmol), metanol seco (40 ml), y $[(S,S)\text{-Me-BPE-Rh(COD)}]^+ OTf^-$ (500 mg, 0,8 mmol) en un matraz agitador Parr purgado con nitrógeno. El matraz Parr se evacuó y posteriormente se cargó hasta 60 psi con hidrógeno gaseoso y se agitó vigorosamente durante toda la noche. El metanol se retiró a presión reducida, y el producto en bruto se filtró a través de un pequeño tapón de gel de sílice usando acetato de etilo. La evaporación del disolvente proporcionó 730 mg (2,0 mmol, 94 %) de producto c con un

rendimiento > 98 %.

c d

[0115] El amino éster Z protegido c (804 mg, 2,27 mmol) se disolvió en metanol (16 ml). A esta disolución se le añadió anhídrido BOC (1,5 g, 6,8 mmol), seguido de 20 % de $Pd(OH)_2$•C (250 mg). Se extrajo todo el aire del matraz de reacción por vacío casero, y la mezcla se agitó vigorosamente durante 5 min. El matraz se rellenó entonces con hidrógeno gaseoso y se dejó agitando vigorosamente a temperatura ambiente durante 6 h. Después de evacuar la atmósfera de hidrógeno, la mezcla se filtró a través de Celite utilizando metanol, y se obtuvo el producto en bruto d por evaporación del disolvente (508 mg, 1,56 mmol, 70 % de rendimiento).



d e

[0116] El éster d (508 mg, 1,56 mmol) se disolvió en 8 ml de THF. Se añadió agua desionizada (4 ml), seguido de $LiOH•H_2O$ (120 mg, 2,8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se acidificó con HCl 1 N acuoso y se extrajo en acetato de etilo (3 × 25 ml). Los extractos orgánicos se secaron adicionalmente con Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 372 mg (1,21 mmol, 78 % de rendimiento) del sulfonil aminoácido cíclico N-Boc protegido e, que se utilizó sin purificación.

Ejemplo 15. N-etil-Boc glicina

[0117]

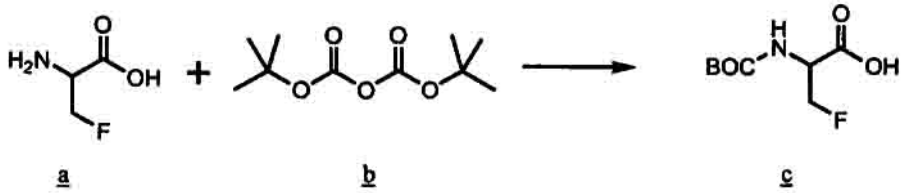
a b

[0118] Siguiendo el procedimiento general de Grigg [Blaney, P.; Grigg, R.; Rankovic, Z.; Thornton-Pett, M.; Xu, J. Tetrahedron, 2002, 58, 1719 – 1737] se cargó un matraz de fondo redondo con hidruro sódico (480 mg, dispersión al 60 % en aceite, 12,0 mmol, 4,0 equivalentes) y se purgó con nitrógeno durante 15 min. Se añadió THF (6,0 ml) al matraz, y la suspensión se enfrió a 0 °C usando un baño de agua con hielo. Un matraz aparte se cargó con BOG-glicina a (525 mg, 3,0 mmol), THF seco (6,0 ml) y yoduro de etilo (1,0 ml, 12 mmol, 4 equivalentes). Esta mezcla se añadió gota a gota a la suspensión de NaH en THF, con agitación vigorosa a 0 °C. Después de 1 h de agitación, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se dejó agitando durante toda la noche. La reacción se enfrió de nuevo a 0 °C, y se añadió muy lentamente metanol (4 ml) para inactivar el exceso de hidruro. Se añadió agua desionizada para diluir la mezcla, y el metanol se retiró a presión reducida. Las impurezas se extrajeron en el 90 % de acetato de etilo-hexanos, y la fase acuosa se acidificó mediante la adición de ácido cítrico sólido hasta alcanzar un pH de 2-3. El producto se extrajo en el 90 % de acetato de etilo-hexanos. Esta fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y

se filtró. La eliminación de los disolventes a presión reducida proporcionó un rendimiento cuantitativo del producto N-etil-Boc-glicina b.

Ejemplo 16. Boc-fluoro-glicina

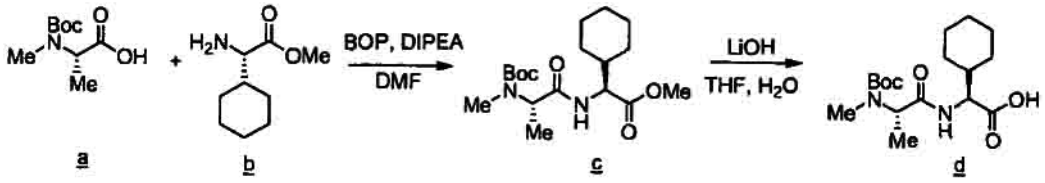
[0119]



[0120] Una mezcla de ácido 2-amino-3-fluoropropanoico a (775 mg, 7,24 mmol) y carbonato de sodio (1,69 g, 16,0 mmol) se disolvió en una disolución 1: 1 de agua desionizada y THF (15 ml de cada uno). A esta mezcla se le añadió el anhídrido BOC b (1,73 g, 7,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y el THF se retiró a presión reducida. La mezcla se acidificó a pH 2-3 con ácido cítrico acuoso saturado, y el producto se extrajo en el 10 % de acetato de etilo-diclorometano. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró a presión reducida para dar el aminoácido Boc protegido c limpio (1,40 g, 6,7 mmol, 93 %) que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 17. Boc-N-Me-Gly-(ciclohexil)Gly-OH

[0121]

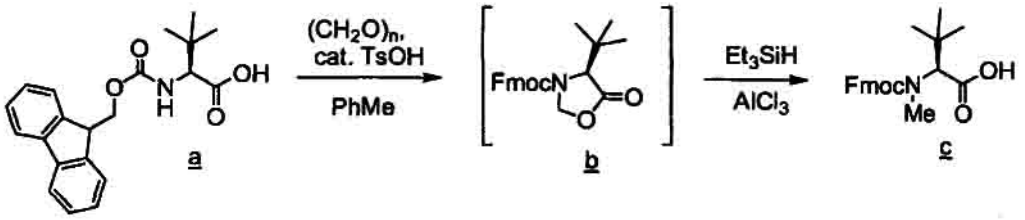


[0122] Se agitaron N-Me, Boc-Ala a (4,7 g, 23,1 mmol), Chg-OMe b (4 g, 19,2 mmol), BOP (10,2 g, 23,1 mmol) y DIPEA (7,4 ml, 42,3 mmol) en 15 ml de DMF durante 4 h. Se añadió EtOAc a la disolución y la fase orgánica se lavó dos veces con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$, dos veces con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró.

[0123] El residuo en bruto que contenía c se disolvió en 30 ml de THF y se añadió hidróxido de litio (1,7 g, 40,8 mmol) en 30 ml de agua y se agitó durante 1,5 horas. La disolución se evaporó para retirar el THF y la disolución se acidificó con ácido cítrico acuoso (aproximadamente > 2 equivalentes) a pH ~ 3. La disolución se extrajo dos veces con EtOAc, las fases de EtOAc se combinaron y se lavaron dos veces con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El ácido Boc-N-Me-Gly-(ciclohexil)Gly-OH d se purificó por HPLC para dar un sólido esponjoso de color blanco después de la liofilización.

Ejemplo 18. Fmoc-N-Me('Bu)Gly-OH

[0124]

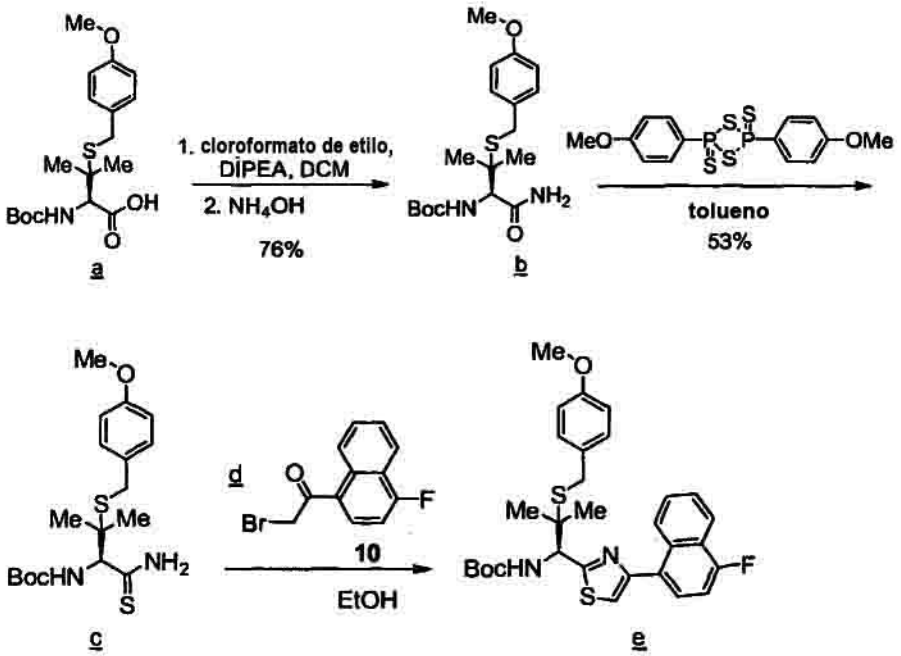


[0125] La Fmoc-L-α-*t*-butilglicina a (2,0 g, 5,7 mmol) se recogió en tolueno anhidro (110 ml) en un matraz de 250

ml equipado con un aparato Dean-Stark y un condensador de reflujo. Se añadió paraformaldehído (1,12 g) seguido por monohidrato de ácido *p*-toluensulfónico (0,67 mmol, 127 mg). La mezcla resultante se calentó a 112 °C y se agitó durante 1 h. Después de este período, el matraz se enfrió a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se diluyó con Et_2O (200 ml). Esta disolución se lavó con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (2 × 20 ml) y salmuera (20 ml). La fracción orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró sobre vacío para dar un residuo en bruto que contiene la oxazolidinona b. Este residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (114 ml) y se añadió cloruro de aluminio (11,2 mmol, 1,49 g). La mezcla de reacción se volvió inmediatamente de color verde. Posteriormente se añadió trietilsilano (11,4 mmol, 1,82 ml) y la mezcla amarilla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa de HCl 1 N (35 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con H_2O (100 ml) y la mezcla bifásica se repartió. La fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 × 50 ml), las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl 1 N (30 ml) y una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 ml) y salmuera (30 ml). La fracción orgánica se secó sobre MSO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ISCO (0 al 50 % de EtOAc / hexanos, en gradiente lento) para dar Fmoc-N-Me(tBu)Gly-OH c como un sólido blanco escamoso (1,46 g, rendimiento del 70 % en las 2 etapas). El análisis LC / MS confirmó la identidad del producto deseado (PM = 367,4, PM encontrado $M + H^+ = 368,1$).

Ejemplo 19 (Ejemplo de referencia). 1-(4-(4-fluoronaftalen-1-il)tiazol-2-il)-2-(4-metoxibenciltio)-2-metilpropilcarbamato de (S)-*terc*-butilo

[0126]



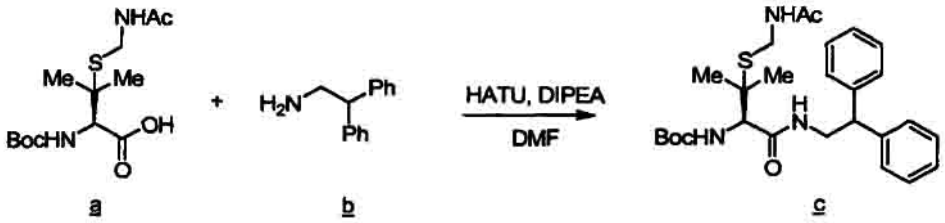
[0127] El derivado de la penicilamina a (2,0 g, 5,4 mmol) se disolvió en 30 ml de DCM y se añadió 2,4 ml de DIPEA. La disolución se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota 2,3 ml de cloroformato de etilo. La reacción se calentó a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se enfrió a 0 °C. A esta disolución se le añadió 30 ml de NH_4OH al 30 % y la reacción se agitó durante dos horas. Las fases se separaron y la fase de DCM se extrajo una vez con 50 ml de NaOH 0,5 N, agua y salmuera y se secó con Na_2SO_4. La amida b (1,5 g, 76 %) se aisló usando cromatografía de SiO_2 con un sistema disolvente de acetato de etilo / hexanos. La identidad del producto se confirmó por espectrometría de masas por electropulverización ($M + H^+ = 369,1$).

[0128] La amida b (1,5 g, 4,1 mmol) se disolvió en 15 ml de tolueno y se añadió 1,0 g (2,5 mmol) de reactivo de Lawesson. La reacción se calentó a 65 °C en atmósfera de N_2 durante 4 h. La reacción se cargó en seco sobre Celite y se aisló la tioamida c (850 mg, 53 %) usando cromatografía de SiO_2 con un sistema disolvente de acetato de etilo / hexanos. La masa del producto indica $M + H^+ = 385,1$ por espectrometría de masas por electropulverización.

[0129] La tioamida c (850 mg, 2,2 mmol) se combinó con el bromuro d (710 mg, 2,7 mmol) en EtOH a reflujo. El tiazol e se aisló por HPLC de fase inversa. La masa de producto indica $M + H^+ = 453,1$ por espectrometría de masas por electropulverización.

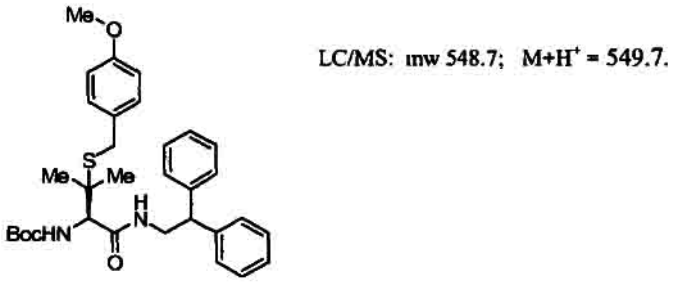
Ejemplo 20. 3-(acetamidometiltio)-1-(2,2-difeniletilamino)-3-metil-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo

[0130]



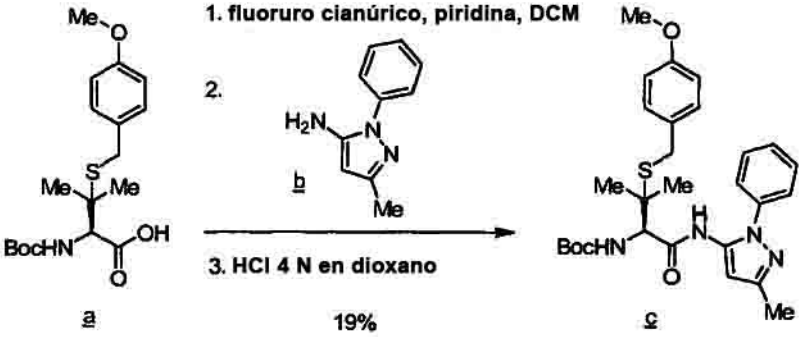
[0131] A una disolución agitada de a (360 mg, 1,13 mmol) en 5 ml de DMF seca se le añadió HATU (428 mg, 1,13 mmol), difeniletilamina b (171 mg, 0,87 mmol) y DIPEA (365 µl, 2,1 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 durante 2 horas y a continuación se diluyó con EtOAc, se lavó 2 veces con una disolución saturada de $NaHCO_3$, se lavó 2 veces con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. Esto dio el compuesto c después de la cromatografía ISCO. MS = 500,4 ($M + H^+$).

[0132] El siguiente compuesto intermedio P3-P4 se preparó usando el procedimiento anterior:



Ejemplo 21 (Ejemplo de referencia). 3-(4-metoxibenciltio)-3-metil-1-(3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-ilamino)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo

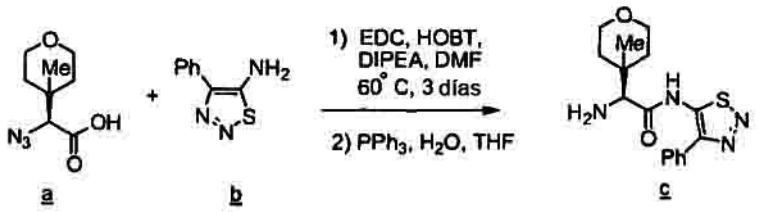
[0133]



[0134] El Boc-Pen(PMB)-OH a (540 mg, 1,46 mmol) se disolvió en DCM seco (5 ml) y se enfrió a 0 °C, y se añadieron piridina (118 µl, 1,46 mmol) y fluoruro cianúrico (123 µl, 1,46 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante 45 minutos y se diluyó con DCM, se lavó con salmuera y se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El compuesto intermedio se disolvió en DCM seco (5 ml), se enfrió a 0 °C seguido por la adición de 5-amino-3-metil-1-fenil pirazol b (169 mg, 0,97 mmol), se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas y se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se disolvió en HCl 4 N / dioxanos (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró y la purificación por HPLC preparativa dio el compuesto c. MS = 425,5 (M + 1).

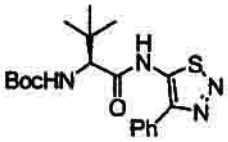
Ejemplo 22 (Ejemplo de referencia). Acoplamiento con EDC / HOBt de las unidades P3 y P4

[0135]



[0136] El compuesto azido a (360 mg, 1,8 mmol) se disolvió en DMF (3,5 ml) y se añadió 4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-amina b (3,6 mmol, 620 mg). Se añadió diisopropiletilamina (1,8 mmol, 310 µl), 3-hidroxibenzotriazol (1,8 mmol, 241 mg) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (1,8 mmol, 341 mg) a la mezcla y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 72 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). Se llevó a cabo una disolución posterior con EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 × 30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ISCO (0 a 50 % de EtOAc / hexanos) para dar el producto como un sólido blanco (630 mg, 98 % de rendimiento). Este material (630 mg, 1,75 mmol) se disolvió en THF (20 ml) y se añadió PPh_3 (3,6 mmol, 940 mg). Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, se añadió H_2O (18,0 mmol, 330 µl) todo de una vez y la mezcla resultante se agitó 16 h. La mezcla se inactivó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y a continuación se diluyó con H_2O (100 ml) y EtOAc (100 ml). Las fases se repartieron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El análisis LC/MS indica la presencia del compuesto deseado (S)-2-amino-2-(4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)-N-(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)acetamida c (PM = 332,4, PM encontrado $M + H^+ = 333,5$), junto con óxido de trifenilfosfina residual.

[0137] La siguiente unidad P3 y P4 también se acopló usando el procedimiento EDC/HOBt anterior:



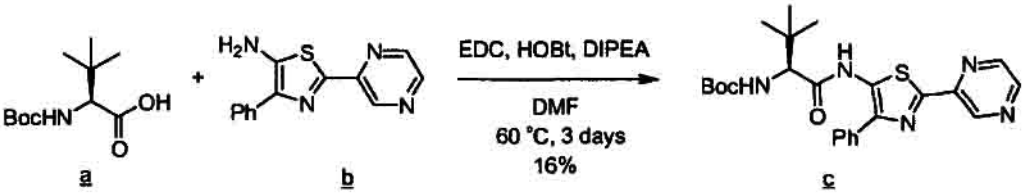
Purificación: cromatografía ISCO del 0 al 30% de EtOAc/hexanos

Rendimiento: 42%

LC/MS: PM 390,5; M+H+ = 391,3

Ejemplo 23 (Ejemplo de referencia). 3,3-dimetil-1-oxo-1-(4-fenil-2-(piracin-2-il)tiazol-5-ilamino)butan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo

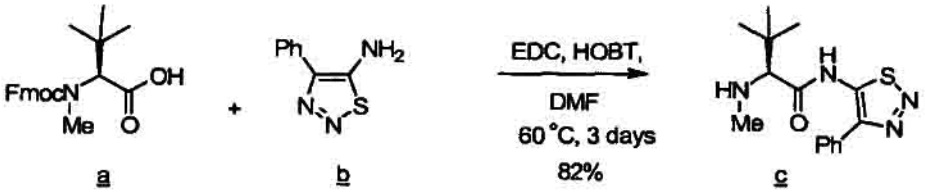
[0138]



[0139] La N-Boc-L-α-*terc*-butilglicina a (0,38 g, 0,0016 mol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (0,98 ml, 0,013 mol) y se añadió 4-fenil-2-(piracin-2-il)tiazol-5-amina b (410 mg, 0,0016 mol) seguido por N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (310 mg, 0,0016 mol) y 1-hidroxibenzotriazol (220 mg, 0,0016 mol) y finalmente N,N-diisopropiletilamina (380 µl, 0,0022 mol). La reacción se calentó a 60 °C, se agitó durante 3 días y a continuación se inactivó mediante la adición de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con EtOAc, y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ISCO (columna de 40 g, 0 a 50 % de EtOAc / hexanos) para dar 119 mg del producto de c (16 % de rendimiento).

Ejemplo 24 (Ejemplo de referencia). (S)-3,3-dimetil-2-(metilamino)-N-(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)butanamida

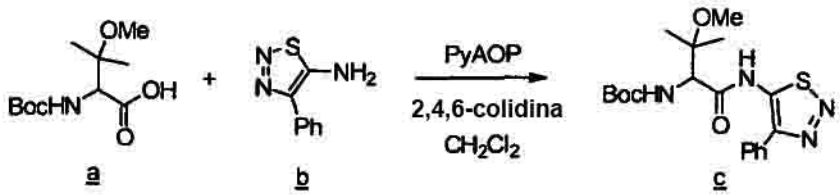
[0140]



[0141] La Fmoc-N-Me-*t*-butilglicina a (709 mg, 1,93 mmol) se disolvió en DMF (1,72 ml) y se añadió 4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-amina b (1,83 mmol, 318 mg). Entonces se añadieron a la mezcla 1-hidroxibenzotriazol (1,95 mmol, 264 mg) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (1,95 mmol, 377 mg). La reacción resultante se calentó a 60 °C en atmósfera de nitrógeno durante 3 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). Se llevó a cabo la disolución posterior con EtOAc (100 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las fases orgánicas combinadas fueron lavaron con una disolución saturada de bicarbonato sódico (2 × 30 ml) y salmuera (30 ml) y a continuación se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ISCO (0 a 100 % de EtOAc / hexanos) para dar 483 mg del producto c (82 % de rendimiento).

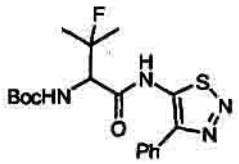
Ejemplo 25 (Ejemplo de referencia). Acoplamiento con PyAOP / colidina de las unidades P3 y P4

[0142]

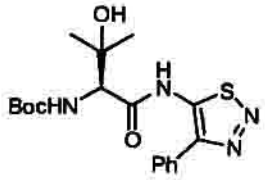


[0143] Se añadió PyAOP (1,62 mmol, 845 mg) en una porción a una disolución de diclorometano (7 ml) que contenía el ácido a (1,6 mmol, 400 mg), 4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-amina b (2,43 mmol, mg 430) y 2,4,6-colidina (3,24 mmol, 428 l) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente durante 20 h y a continuación se vertió en un embudo separador que contenía EtOAc (30 ml), se lavó secuencialmente con ácido cítrico acuoso al 10 % (10 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y salmuera (10 ml) y a continuación se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró sobre vacío. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía ISCO (0 a 50 % de EtOAc / hexanos) para dar 520 mg de producto c (79 % de rendimiento) como un aceite amarillo. El análisis LC/MS confirmó la identidad del producto deseado (PM = 406,5, PM encontrado $M + H^+ = 407,7$).

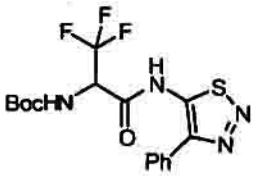
[0144] Los siguientes compuestos intermedios P3-P4 se prepararon usando el procedimiento con PyAOP / colidina anterior (ejemplos de referencia):



Purificación: cromatografía ISCO del 0 al 40% de EtOAc/hexanos
Rendimiento: 33%
LC/MS: PM 394,5; M+H$^+$ = 395,4



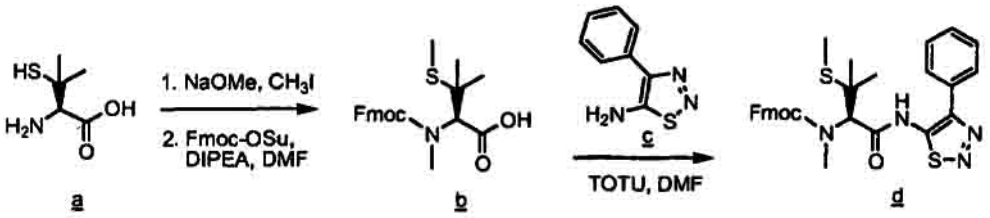
Purificación: cromatografía ISCO del 0 al 40% de EtOAc/hexanos
Rendimiento: 54%
LC/MS: PM 392,5; M+H$^+$ = 393,7



Purificación: cromatografía ISCO del 0 al 40% de EtOAc/hexanos
Rendimiento: 37%
LC/MS: PM 402,4; M+H$^+$ = 403,2

Ejemplo 26 (Ejemplo de referencia). Compuesto intermedio P3-P4 de dimetilpenicilamina protegido con Fmoc

[0145]

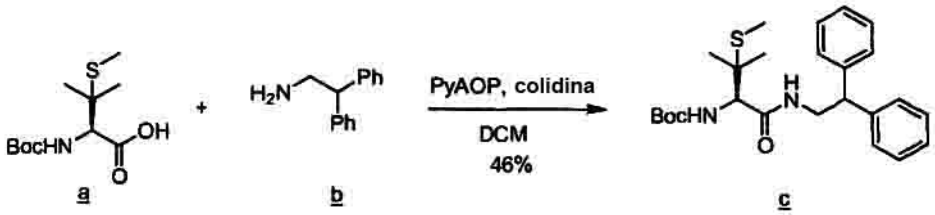


[0146] A una disolución agitada de ácido (R)-2-amino-3-mercapto-3-metilbutanoico a (500 mg, 3,35 mmol) en 13,1 ml de NaOMe 0,5 N en MeOH se le añadió CH_3I (784 mg, 5,56 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se retiró y a continuación se redisolvió en 5 ml de DMF seca seguido de la adición de DIPEA (600 µl, 3,44 mmol) y Fmoc-OSu (1,1 g, 3,30 mmol) y la reacción se agitó en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante toda la noche. La DMF se retiró a presión reducida, se añadió DCM y a continuación la reacción se lavó 1 vez con H_2O, 2 veces con ácido cítrico al 10 % y salmuera, se secó con $MgSO_4$ y a continuación se concentró. El material se purificó por cromatografía súbita, 0 – 10 % de MeOH en H_2O para dar el compuesto intermedio Fmoc-N-metil b. MS = 401,2 (M + 1).

[0147] Se combinaron 4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-amina c (145 mg, 0,82 mmol) y TOTU (269 mg, 0,82 mmol) en 3 ml de DMF seca y se añadieron el compuesto intermedio b (327 mg, 0,82 mmol) y DIPEA y la reacción se agitó en atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó 2 veces con una disolución saturada de $NaHCO_3$, 2 veces con H_2O y 1 vez con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y a continuación se concentró. Se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto intermedio d. MS = 559,2 (M + 1).

Ejemplo 27. 1-(2,2-difeniletilamino)-3-metil-3-(metiltio)-1-oxobutan-2-ilcarbamato de (R)-*terc*-butilo

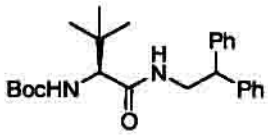
[0148]



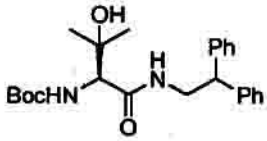
[0149] A una disolución de a (105 mg, 0,24 mmol), 2,2-difeniletilamina b (44 mg, 0,22 mmol), y 2,4,6-colidina (64 µl, 0,48 mmol) en diclorometano (3 ml) a 0 °C se le añadió PyOAP (125 mg, 0,24 mmol) en una porción. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en un embudo separador que contenía EtOAc (15 ml) y se lavó con ácido cítrico al 10 % (15 ml), $NaHCO_3$ saturado (15 ml), y salmuera (15 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (3 × 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró sobre vacío. La cromatografía ISCO (0 a 100 % de hexanos / EtOAc, en gradiente lento) dio 50 mg de c (46 % de rendimiento) como un sólido blanco. El análisis LC/MS confirmó la identidad del producto deseado (PM = 422,4, PM encontrado M + H^+ = 443,6).

[0150] Los siguientes compuestos intermedios P3-P4 se prepararon según el procedimiento anterior:

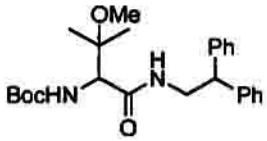
Purificación: cromatografía ISCO del 0 al 100% de EtOAc/hexanos
Rendimiento: 79%
LC/MS: PM 422,4; M+H⁺ = 423,7



Purificación: cromatografía ISCO del 0 al 40% de EtOAc/hexanos
Rendimiento: 75%
LC/MS: PM 546,7; M+H⁺ = 547,5



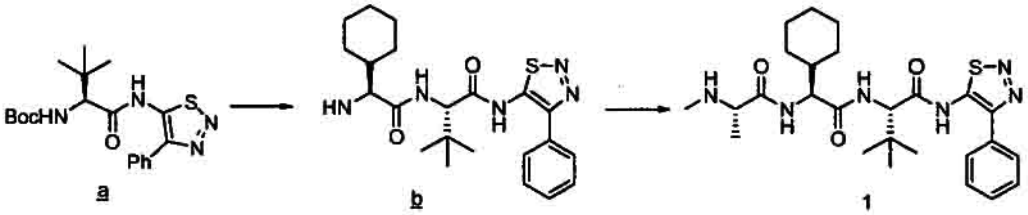
Purificación: cromatografía ISCO del 0 al 40% de EtOAc/hexanos
Rendimiento: 90%
LC/MS: PM 412,5; M+H⁺ = 413,3



Purificación: cromatografía ISCO del 0 al 40% de EtOAc/hexanos
Rendimiento: 67%
LC/MS: PM 426,7; M+H⁺ = 427,3

Ejemplo 28 (ejemplos de referencia). Compuestos 1 a 3 y 5 a 6

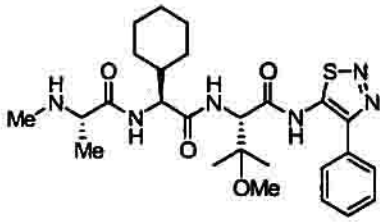
[0151]



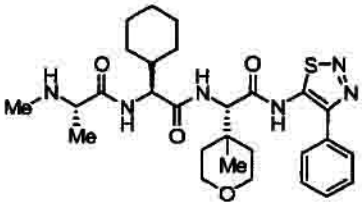
[0152] El compuesto de tiadiazol a (75 mg, 0,19 mmol) se trató con 10 ml de HCl 4 N / dioxano durante 30 minutos

y se retiró el disolvente. Se combinaron Boc-L-ciclohexilglicina (53 mg, 0,20 mmol), HATU (78 mg, 0,20 mmol), DIPEA (72 µl, 0,40 mmol) en 2 ml de DMF y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Tratamiento final estándar: Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo del compuesto intermedio b era un pico único con la masa correcta mediante LC/MS y se usó en la siguiente etapa sin purificación. Este compuesto intermedio b se trató entonces con 10 ml de HCl 4 N / dioxano durante 30 minutos y se retiró el disolvente. Se combinaron Boc-N-metilalanina (42 mg, 0,20 mmol), HATU (78 mg, 0,20 mmol) y DIPEA (72 µl, 0,40 mmol) en 2 ml de DMF y se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Tratamiento final estándar: Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. La mezcla resultante se trató con 10 ml de HCl 4 N / dioxano durante 30 minutos y se retiró el disolvente. El residuo se purificó por HPLC para dar 9 mg (8 % de rendimiento en 5 etapas) del compuesto 1 después de la liofilización del disolvente. La identidad de la estructura se ha asignado en base al LC/MS (PM = 514,7, PM encontrado $M + H^+ = 515,9$).

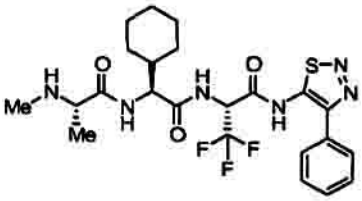
[0153] Los siguientes compuestos se prepararon según el procedimiento anterior a partir de los compuestos intermedios apropiados. Para los compuestos preparados a partir de productos intermedios que incorporan un residuo P3 racémico, el compuesto final se separó de la mezcla de diastereoisómeros por HPLC quiral en las siguientes condiciones: 25 a 45 % de acetonitrilo en 30 min a 75 ml/min utilizando una columna Phenomenex C18 de 250 × 30 mm. Al diastereómero con actividad según los ensayos biológicos en la presente memoria descriptiva se le asignó la estereoquímica del compuesto final en base a la orientación estereoquímica que se sabe necesaria para su actividad.

2 

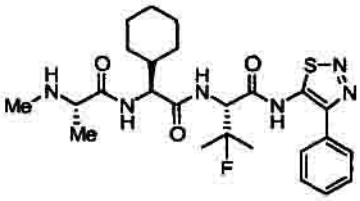
Purificación: separación por HPLC del diastereómero – tiempo de retención en un gradiente de 30 min (eluyente TFA al 0,05%/ACN): 11,9 min
Rendimiento: 37%
LC/MS: PM 530,7; $M+H^+ = 531,7$

3 

Purificación: HPLC
Rendimiento: 23%
LC/MS: PM 556,7; $M+H^+ = 557,1$

5 

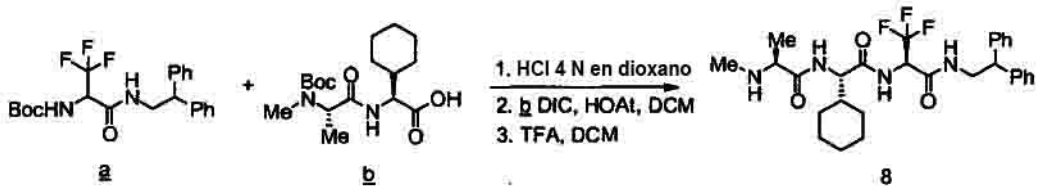
Purificación: HPLC del diastereómero – tiempo de retención 12 min
Rendimiento: 21%
LC/MS: PM 526,6; $M+H^+ = 527,2$

6 

Purificación: HPLC del diastereómero – tiempo de retención 11,8 min
Rendimiento: 15%
LC/MS: PM 518; $M+H^+ = 519,3$

Ejemplo 29. Compuesto 8

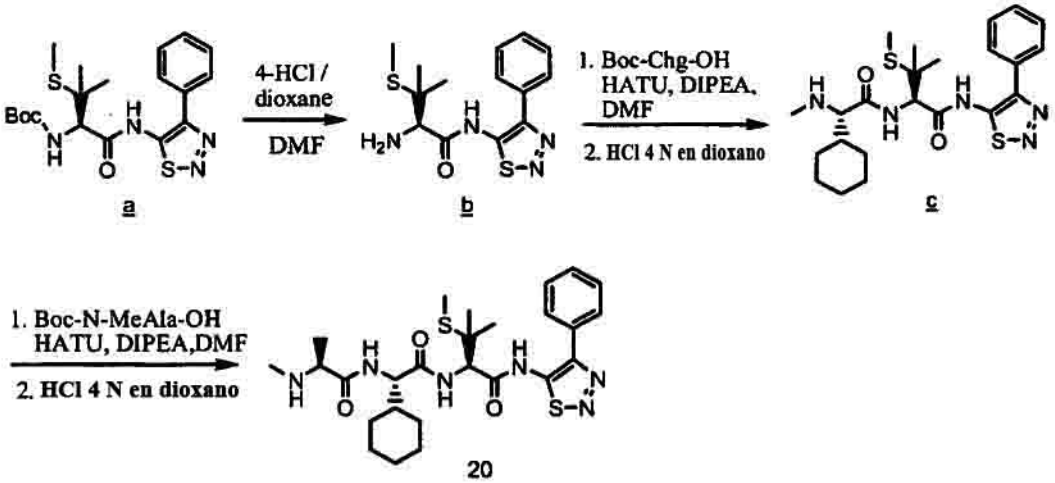
[0154]



[0155] El compuesto a (1,08 g, 2,55 mmol) se trató con HCl 4 N en 1,4-dioxano (96 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó por adición gota a gota de una disolución saturada de $NaHCO_3$ y se basificó más con NaOH 1 N hasta que se alcanzó un pH 8 – 9. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (4 × 25 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró sobre vacío para dar 1,02 g (rendimiento cuantitativo) del producto en bruto en forma de un sólido amarillo. A una parte de 350 mg (1,09 mmol, 1,0 equivalentes) del residuo en bruto disuelto en diclorometano (16 ml) se le añadió el dímero Boc(Me)AlaChg b (562 mg, 1,64 mmol) y HOAt (223 mg, 1,64 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 min y se añadió DIC (256 µl, 1,64 mmol, 1,5 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se inactivó con una disolución saturada de $NaHCO_3$ (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 10 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró sobre vacío. La cromatografía ISCO dio 438 mg (62 %) del compuesto protegido con Boc como un sólido pulverulento blanco. (LC/MS PM = 646,7, PM encontrado M + H^+ = 647,4). A una disolución del compuesto protegido con Boc (438 mg, 0,677 mmol, 1,0 equivalentes) en diclorometano (16 ml) se le añadió TFA (16 ml) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se concentró sobre vacío para dar el compuesto final 2. El análisis LC/MS confirmó la identidad del producto deseado (PM = 546,6, PM encontrado M + H^+ = 547,3).

Ejemplo 30 (Ejemplo de referencia). Compuesto 20 (R)-2-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)-acetamido)-3-metil-3-(metiltio)-N-(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)butanamida

[0156]



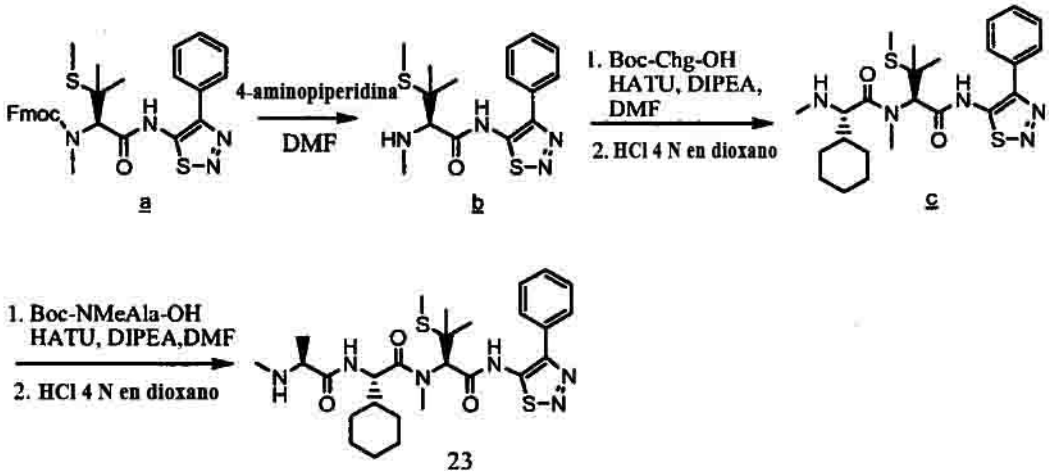
[0157] El compuesto a (40 mg, 0,09 mmol) se disolvió en 10 ml de HCl 4 N/dioxano y se agitó durante 30 minutos para dar el compuesto b.

[0158] Se disolvieron Boc-Chg-OH (30 mg, 0,12 mmol) y HATU (45 mg, 0,12 mmol) en 1,5 ml de DMF y se añadió al compuesto b seguido por la adición de diisopropiletilamina (42 µl, 0,24 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 durante 2 horas. Se diluyó con EtOAc, se lavó 2 veces con una disolución saturada de $NaHCO_3$, se lavó 2 veces con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El concentrado se disolvió en HCl 4 N / dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró para dar el compuesto c. MS = 462,2 (M + 1). Se disolvieron Boc-NMeAla-OH (24 mg, 0,12 mmol) y HATU (45 mg, 0,12 mmol) en 1,5 ml de DMF y se añadió al compuesto c seguido por la adición de diisopropiletilamina (42 µl, 0,24 mmol). La reacción se

agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 durante 2 horas. Se diluyó con EtOAc, se lavó 2 veces con una disolución saturada de $NaHCO_3$, se lavó 2 veces con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El concentrado se disolvió en HCl 4 N / dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 20. MS = 547,0 (M + 1).

Ejemplo 31 (Ejemplo de referencia) Compuesto 23. (R)-2-((S)-2-ciclohexil-N-metil-2-((S)-2-(metilamino)-propanamido)acetamido)-3-metil-3-(metiltio)-N-(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)butanamida

[0159]

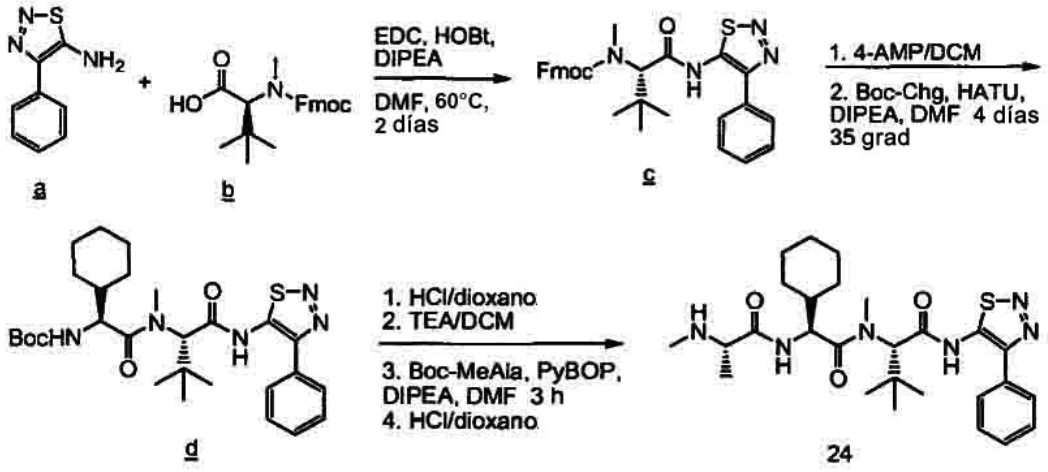


[0160] A una disolución agitada de a (55 mg, 0,1 mmol) en 5 ml de DMF se le añadió 4-aminometilpiperidina (60 µl, 0,5 mmol). La reacción se completó después de 3 horas y se purificó por HPLC preparativa para dar b. MS = 337,0 (M + 1).

[0161] Se disolvieron Boc-Chg-OH (24 mg, 0,09 mmol) y HATU (36 mg, 0,09 mmol) en 1,5 ml de DMF y se añadió al compuesto b (26 mg, 0,08 mmol) seguido de la adición de diisopropiletilamina (33 µl, 0,19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 durante 2 horas. Se diluyó con EtOAc, se lavó 2 veces con una disolución saturada de $NaHCO_3$, se lavó 2 veces con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El concentrado se disolvió en HCl 4 N / dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró para dar el compuesto c. MS = 476,2 (M + 1). Se disolvieron Boc-NMeAla-OH (19 mg, 0,09 mmol) y HATU (34 mg, 0,09 mmol) en 1,5 ml de DMF y se añadió al compuesto c seguido por la adición de diisopropiletilamina (33 µl, 0,19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de N_2 durante 2 horas. Se diluyó con EtOAc, se lavó 2 veces con una disolución saturada de $NaHCO_3$, se lavó 2 veces con salmuera, se secó con $MgSO_4$ y se concentró. El concentrado se disolvió en HCl 4 N / dioxano (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se retiró y el producto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto final. MS = 561,0 (M + 1).

Ejemplo 32 (Ejemplo de referencia) Compuesto 24. (S)-2-((S)-2-ciclohexil-N-metil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)acetamido)-3,3-dimetil-N-(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)butanamida

[0162]



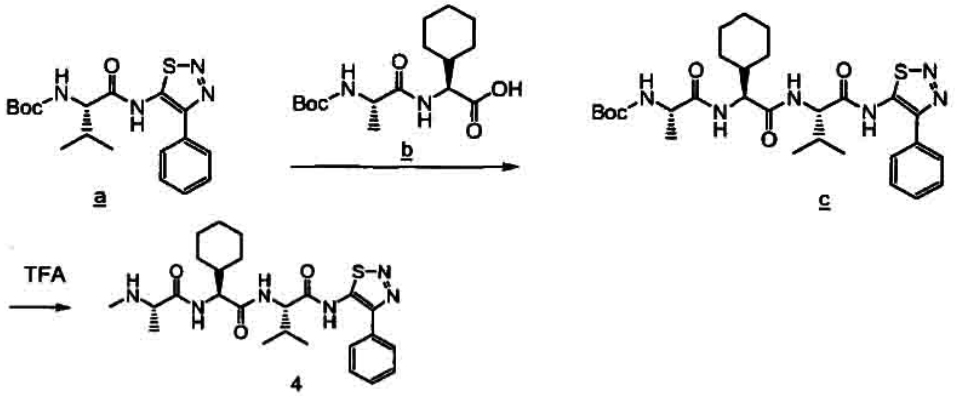
[0163] Se combinaron Fmoc-L-metil-*t*-butilglicina b (416 mg, 1,128 mmol), 4-fenil-1,2,3,-tiadiazol-5-amina a (100 mg, 0,564 mmol), EDC (204 mg, 1,064 mmol), HOBt (144 mg, 1,064 mmol), DIPEA (492 µl, 2,82 mmol) y se agitó durante 2 días en 2 ml de DMF a 60 °C. Se añadieron acetato de etilo y una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una disolución acuosa de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar un residuo marrón. Se obtuvo el compuesto c puro por cromatografía súbita. Masa calculada 526,6. Masa encontrada 527,2.

[0164] El compuesto c (76 mg, 0,144 mmol) se trató con 4-aminometilpiperidina (110 µl, 1,44 mmol) en 10 ml de DCM durante 1 hora. La disolución se evaporó y se realizaron una serie de tratamientos estándar y el residuo se purificó por HPLC. Tratamiento final estándar: Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso, se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró. El residuo desprotegido y purificado (32 mg, 0,105 mmol) se hizo reaccionar con Boc-L-ciclohexilglicina (30 mg, 0,116 mmol), HATU (44 mg, 0,116 mmol) y DIPEA (40 µl, 0,232 mmol) en 2 ml de DMF a 35 °C durante 4 días. Se realizó un tratamiento estándar como se ha descrito anteriormente y el compuesto 2 se purificó por HPLC. Masa calculada 543,7. Masa encontrada 544,3.

[0165] El compuesto 2 (5 mg, 0,0092 mmol) se trató con 10 ml de HCl 4N / dioxano durante 30 min, se neutralizó con TEA (4 µl, 0,0184 mmol) y se hizo reaccionar con Boc-L-metilalanina (4 mg, 0,0184 mmol), PyBOP (10 mg, 0,0184 mmol) y DIPEA (4 µl, 0,0184 mmol) en 2 ml de DMF durante 3 horas. Se realizó un tratamiento estándar y el residuo concentrado se trató con 10 ml de HCl 4N/dioxano durante 30 min, se concentró y se purificó por HPLC para dar 4,0 mg (7 %) del compuesto final. Masa calculada 528,7. Masa encontrada 529,3.

Ejemplo 33 (Ejemplo de referencia) Compuesto 4. (S)-2-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino)propanamido)-acetamido)-3-metil-N-(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)butanamida

[0166]



[0167] Se diluyó 3-metil-1-oxo-1-(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-ilamino)butan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo a (0,7 g, 2 mmol) con HCl 4 M en 1,4-dioxano (46 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró sobre vacío. El residuo se recogió en diclorometano y se añadió ácido (S)-2-((S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanamido)-2-ciclohexilacético b (0,96 g, 2,8 mmol) seguido por 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (380 mg, 2,8 mmol) y se agitaron juntos durante 5 min antes de la adición de N,N'-diisopropilcarbodiimida (440 µl, 2,8 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y se trató y se purificó por cromatografía ISCO (0 – 40 % de EtOAc / hexanos) para dar el compuesto c (1,0 g, 30 % de rendimiento en los dos pasos).

[0168] El compuesto c (307 mg, 0,51 mmol) se disolvió en DCM (4 ml) y se trató con TFA (4 ml, 100 equivalentes) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La concentración sobre vacío y purificación por HPLC dio el compuesto final 4 (S)-2-((S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-(metilamino)propanamido)-acetamido)-3-metil-N-(4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)butanamida (314 mg, 56 % de rendimiento).

Ejemplo 34. Ensayos de inhibición de IAP

[0169] En los siguientes experimentos de polarización de la fluorescencia se utilizó un dominio BIR quimérico denominado MLXBIR3SG en el que 11 de los 110 restos corresponden a los encontrados en BIR3 de XIAP, mientras que el resto corresponden a BIR de ML-IAP. Se demostró que la proteína quimérica MLXBIR3SG se une e inhibe la caspasa-9 de manera significativamente mejor que cualquiera de los dominios BIR nativos, excepto los péptidos basados en Smac y los Smac maduros con afinidades similares a las de ML-IAP-BIR nativo. La mejora de la inhibición de la caspasa-9 del dominio BIR quimérico MLXBIR3SG se ha correlacionado con el aumento de la inhibición de la apoptosis inducida por doxorrubicina cuando se transfecta en células MCF7.

Secuencia de MLXBIR3SG:

[0170]

MGSSHHHHHHSSGLVPRGSHMLETEEEEEEGAGATLSRGPAFPGMGSEELRLASFYDWP
LTAEVPPELLAAAGFFHTGHQDKVRCFFCYGGLQSWKRGDDPWTEHAKWFPGCQFLLR
SKGQEYINNIHLTHSL (SEQ ID NO.: 1)

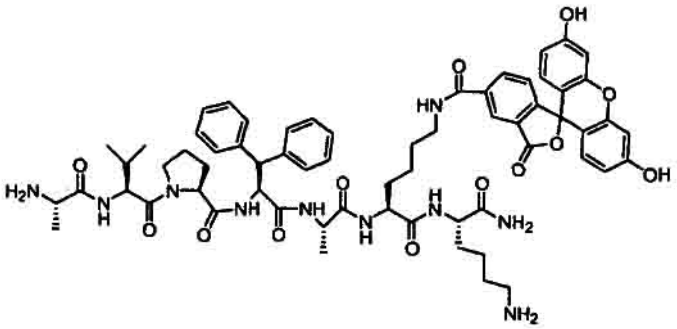
Ensayo de unión de péptidos TR-FRET

[0171] Se realizaron experimentos de competición de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resueltas en el tiempo con los compuestos de la invención en el Wallac Victor2 Multilabeled Counter Reader (Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Inc.) según los procedimientos de Kolb y col. (Journal of Biomolecular Screening, 1996, 1 (4): 203). Se preparó un cóctel de reactivos que contiene IAP marcado con his 300 nM (o su construcción BIR tal como MLXBIR3SG); péptido biotinilado SMAC 200 nM (AVPI); 5 µg/ml de aloficocianina anti-his (XL665) (CISBio International), y 200 ng/ml de estreptavidina-europio (Perkin Elmer) en tampón de reacción (50 mM Tris [pH 7,2], NaCl 120 mM, 0,1 % de globulinas bovinas, DTT 5 mM y 0,05 % de octilglucósido). (Alternativamente, este cóctel se puede preparar utilizando anti-His marcada con europio (Perkin Elmer) y estreptavidina-aloficocianina (Perkin Elmer) a concentraciones de 6,5 nM y 25 nM, respectivamente). El cóctel de reactivos se incuba a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la incubación, el cóctel se añade a diluciones seriadas 1: 3 de un compuesto antagonista (concentración de partida de 50 µM) en placas FIA negras de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Inc.). Después de una incubación de 90 minutos a temperatura ambiente, la fluorescencia se lee con filtros para la excitación del europio (340 nm) y para las longitudes de onda de emisión del europio (615 nm) y de una aloficocianina (665 nm). Se calcularon los datos del antagonista en forma de relación de la señal de emisión de la aloficocianina a 665 nm a la de la señal de emisión del europio a 615 nm (estas relaciones se multiplican por un factor de 10.000 para comodidad en la manipulación de los datos). Los valores resultantes se representan gráficamente como una función de la concentración de antagonista y se ajustan a una ecuación de 4 parámetros usando el *software* Kaleidograph (Synergy Software, Reading, PA). Las indicaciones de la potencia del antagonista se determinan a partir de los valores de CI_{50}.

Ensayo de unión del péptido por polarización de la fluorescencia

[0172] Se realizaron experimentos de polarización en un lector Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp.) con el fin de determinar las constantes de disociación (K_d) entre los dominios BIR de las proteínas IAP y la sonda fluorescente. Se prepararon las muestras para los experimentos de afinidad por polarización de la fluorescencia con

la adición de diluciones seriadas de los dominios BIR de IAP (C-IAP1 BIR3, C-IAP-2 BIR3, quimera de ML / X-IAP MLXBIR3SG y X-IAP BIR3) en tampón de polarización (50 mM Tris [pH 7,2], NaCl 120 mM, 1 % de globulinas bovinas, DTT 5 mM y 0,05 % de octilglucósido) a AVPdi-Phe-NH_2 (AVPdi-Phe-FAM) conjugado con 5-carboxiflouresceína a una concentración final de 5 nM.



AVP-diPhe-FAM probe

[0173] Las reacciones se leyeron después de un tiempo de incubación de 1 hora a temperatura ambiente con filtros de corte estándar para el fluoróforo fluoresceína (λ_{ex} = 485 nm; λ_{em} = 530 nm) en placas negras de 384 pocillos (Molecular Devices Corp.). Los valores de polarización de la fluorescencia se representaron gráficamente como una función de la concentración de proteína, y se obtuvieron los valores de la concentración efectiva 50 (CE_{50}) ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros usando el *software* Kaleidagraph (Synergy Software, Reading, PA). Los valores de la K_d aparente se determinaron a partir de los valores de CE_{50}. Las constantes de inhibición (valores de K_i) para los antagonistas se determinaron mediante la adición de MLXBIR3SG 0,06 μM, X-IAP BIR3 0,5 μM, C-IAPI BIR3 0,2 μM o C-IAP-2 BIR3 0,4 μM a pocillos que contienen 5 nM de la sonda AVP-diPhe-FAM, así como diluciones seriadas 1: 3 de compuestos antagonistas que parten de una concentración de 200 μM en el tampón de polarización. Las muestras se leyeron después de un tiempo de incubación de una hora. Los valores de polarización de la fluorescencia se representaron gráficamente como una función de la concentración de antagonista, y se obtuvieron los valores de CI_{50} ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros usando el *software* Kaleidagraph (Synergy Software, Reading, PA). Los valores de K_i para los antagonistas se determinaron a partir de los valores de CI_{50} según el procedimiento de Keating, S.M., Marsters, J, Beresini, M., Ladner, C., Zioncheck, K., Clark, K., Arellano, F., y Bodary, S. (2000) en Proceedings of SPIE: In Vitro Diagnostic Instrumentation (Cohn, G.E., Ed.) pp. 128 – 137, Bellingham, WA. Los compuestos de la invención que se sometieron a ensayo en esta prueba presentaban unos valores de CI_{50} y K_i para el dominio BIR IAP como se muestra en la tabla siguiente. Todos los valores son micromolares. Los compuestos 8, 9, 12, 13, 15, 17 y 18 son compuestos de la invención.

Comp.	C-IAP1 BIR3		C-IAP2 BIR3		MLXBIR3SG		X-IAP BIR3	
	CI_{50}	K_i	CI_{50}	K_i	CI_{50}	K_i	CI_{50}	K_i
1	0,283	0,044	0,468	0,101	0,189	0,043	9,940	1,7690
	0,165	0,026	0,225	0,049	0,181	0,041	14,778	2,630
2	0,192	0,030	0,256	0,055	0,279	0,064	11,140	1,983
3	0,245	0,0380	0,272	0,059	0,178	0,041	11,151	1,985
5	2,118	0,328	3,476	0,751	4,822	1,099	13,550	2,412
6	0,131	0,020	0,222	0,048	0,248	0,057	8,836	1,573
7	14,209	3,123	26,976	4,568	> 200	> 46	> 200	> 35
8	3,120	0,483	1,941	0,419	0,899	0,205	> 200	> 35
9	5,844	0,905	20,572	4,445	5,740	1,308	> 200	> 35
	3,180	0,492	5,995	1,295	2,701	0,616	> 200	> 35
10	0,700	0,108	1,130	0,244	2,399	0,547	36,214	6,445
11	13,519	2,093	34,454	7,444	~ 60	13,675	> 200	> 35
12	6,877	1,065	19,131	4,133	2,541	0,579	> 200	> 35
13	3,885	0,602	6,246	1,349	4,225	0,963	> 200	> 35
14	0,1400	0,0217	0,2257	0,0488	0,250	0,0570	26,384	4,696
15	3,642	0,564	7,568	1,635	2,899	0,661	> 200	> 35
16	0,738	0,114	1,322	0,286	4,537	1,034	> 200	> 35
17	6,412	0,993	6,531	1,411	5,161	1,176	> 200	> 35
18	2,551	0,395	4,338	0,937	2,476	0,564	> 200	> 35
19	0,289	0,045	0,341	0,074	0,543	0,124	~ 100	17,797
20	0,133	0,021	0,202	0,044	0,249	0,057	21,732	3,868
21	0,202	0,031	0,342	0,074	0,407	0,093	22,411	3,989
22	2,287	0,354	2,454	0,530	8,881	2,024	> 200	> 35
23	0,155	0,024	0,276	0,060	0,304	0,069	13,977	2,487
24	1,325	0,205	1,319	0,285	4,076	0,929	> 200	> 35

Listado de secuencias
[0174]
< 110 > GENENTECH, INC. NDUBAKU, CHUDI FLYGARE, JOHN A. COHEN, FREDERICK
< 120 > INHIBIDORES DE IAP
< 130 > P4162R1
< 140 >
PCTUS0930674
< 141 > 2009-01-09

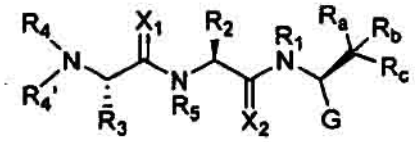
< 150 >
US 61/020,682
< 151 > 2008-01-11

< 160 > 1
< 210 > 1
< 211 > 133
< 212 > PRT < 213 > Homo sapiens
< 400 > 1

```
Met Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val
  1               5                  10                  15

Pro Arg Gly Ser His Met Leu Glu Thr Glu Glu Glu Glu Glu Glu
                 20                  25                  30

Gly Ala Gly Ala Thr Leu Ser Arg Gly Pro Ala Phe Pro Gly Met
                 35                  40                  45

Gly Ser Glu Glu Leu Arg Leu Ala Ser Phe Tyr Asp Trp Pro Leu
                 50                  55                  60

Thr Ala Glu Val Pro Pro Glu Leu Leu Ala Ala Ala Gly Phe Phe
                 65                  70                  75

His Thr Gly His Gln Asp Lys Val Arg Cys Phe Phe Cys Tyr Gly
                 80                  85                  90

Gly Leu Gln Ser Trp Lys Arg Gly Asp Asp Pro Trp Thr Glu His
                 95                 100                 105

Ala Lys Trp Phe Pro Gly Cys Gln Phe Leu Leu Arg Ser Lys Gly
                110                 115                 120

Gln Glu Tyr Ile Asn Asn Ile His Leu Thr His Ser Leu
                125                 130
```

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (I):



(I)

en la que:

R_a, R_b y R_c son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o sulfonilo; en donde dichos grupos alquilo, alcoxi, alquiltio y sulfonilo están opcionalmente sustituidos con amido, carbamoílo y arilo que están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halógeno y alcoxi; o dos de R_a, R_b y R_c juntos forman un carbociclo o un heterociclo, y el otro de R_a, R_b y R_c es H, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o sulfonilo; o

R_a es H, mientras que R_b y R_c son cada uno independientemente hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o sulfonilo; en donde dichos grupos alquilo, alcoxi, alquiltio y sulfonilo están opcionalmente sustituidos con amido, carbamoílo y arilo que están opcionalmente sustituidos con hidroxilo, halógeno y alcoxi, o dos de R_a, R_b y R_c juntos forman un carbociclo o un heterociclo, y el otro de R_a, R_b y R_c es H, hidroxilo, halógeno, alquilo, alcoxi, alquiltio o sulfonilo;

X_1 y X_2 son cada uno independientemente O o S;

R_1 es H o alquilo;

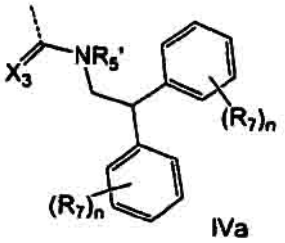
R_2 es alquilo, un carbociclo, un carbociclilalquilo, un heterociclo o heterociclilalquilo, cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, oxo, tiona, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, alquiltio, sulfonilo, amino y nitro;

R_3 es H o alquilo opcionalmente sustituido con halógeno o hidroxilo, o R_3 y R_4 juntos forman un heterociclo de 3-6 miembros;

R_4 y R_4' son independientemente H, hidroxilo, amino, alquilo, carbociclo, carbocicloalquilo, carbocicloalquiloxi, carbocicloalquiloxicarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi o heterocicloalquiloxicarbonilo; en donde cada alquilo, carbocicloalquilo, carbocicloalquiloxi, carbocicloalquiloxicarbonilo, heterociclo, heterocicloalquilo, heterocicloalquiloxi y heterocicloalquiloxicarbonilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, alcoxi, amino, imino y nitro, o R_4 y R_4' juntos forman un heterociclo;

R_5 es H o alquilo;

G es:



IVa

en la que:

R_5' es H o alquilo;

R_7 en cada caso es independientemente H, ciano, hidroxilo, mercapto, halógeno, nitro, carboxilo, amidino, guanidino,

alquilo, un carbociclo, un heterociclo o -U-V; en la que U es -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, $-N(R_8)-$, -C(O)-, $-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(O)-$, $-SO_2-NR_8-$, $-NR_8-SO_2-$, $-NR_8-C(O)-NR_8-$, $-NR_9-C(NH)-NR_8-$, $-NR_8-C(NH)-$, -C(O)-O- u -O-C(O)- y V es alquilo, un carbociclo o un heterociclo, y en el que uno o más grupos CH_2 o CH de dicho alquilo está opcionalmente sustituido con -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, $-N(R_8)-$, -C(O)-, $-C(O)-NR_8-$, $-NR_8-C(O)-$, $-SO_2-NR_8-$, $-NR_8-SO_2-$, $-NR_8-C(O)-NR_8-$, -C(O)-O- u -O-C(O)-; y un grupo alquilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, acilo, halógeno, mercapto, oxo, carboxilo, acilo, alquilo sustituido con halógeno, amino, ciano, nitro, amidino, guanidino, un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido;

R_8 es H, alquilo, un carbociclo o un heterociclo en el que uno o más grupos CH_2 o CH de dicho alquilo está opcionalmente sustituido con -O-, -S-, -S(O)-, $S(O)_2$, $-N(R_8)$, o -C(O)-; y dicho alquilo, carbociclo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, alcoxi, acilo, halógeno, mercapto, oxo (= O), carboxilo, acilo, alquilo sustituido con halógeno, amino, ciano, nitro, amidino, guanidino, un carbociclo opcionalmente sustituido o un heterociclo opcionalmente sustituido;

X_3 es O o S; y

n en cada caso es de 1 a 4.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R_1 es H.

3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R_2 es alquilo, cicloalquilo o un heterociclo.

4. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R_2 es un carbociclo o un heterociclo.

5. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, en el que R_2 se selecciona entre *t*-butilo, isopropilo, ciclohexilo, tetrahidropiran-4-ilo, N-metilsulfonilpiperidin-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo (en el que el S está en la forma oxidada SO o SO_2), ciclohexan-4-ona, 4-hidroxiciclohexano, 4-hidroxi-4-metilciclohexano, 1-metil-tetrahidropiran-4-ilo, 2-hidroxiprop-2-ilo, but-2-ilo, tiofen-3-ilo, piperidin-4-ilo, N-acetilpiperidin-4-ilo, N-hidroxietilpiperidin-4-ilo, N-(2-hidroxiacetil)piperidin-4-ilo, N-(2-metoxiacetil)piperidin-4-ilo, piridin-3-ilo, fenilo y 1-hidroxiet-1-ilo.

6. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R_3 es metilo.

7. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R_4 es H o metilo, y R_4' es H.

8. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R_5 es H o metilo.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que X_1 y X_2 son ambos O.

10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 y un vehículo, diluyente o excipiente terapéuticamente inerte.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento del cuerpo humano o de un animal mediante terapia.

12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o dolencia asociada a la sobreexpresión de un IAP en un mamífero.

13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento del cáncer.

14. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o dolencia asociada a la sobreexpresión de un IAP en un mamífero.

15. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento del cáncer.