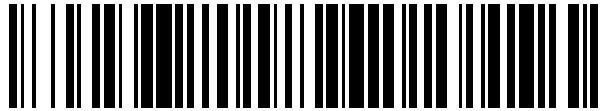


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 449**

51 Int. Cl.:

**C07K 5/08** (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: **05.07.2005 E 05768304 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 1778718**

54 Título: **Inhibidores de IAP**

30 Prioridad:

**02.07.2004 US 585501 P**

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

**09.12.2014**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**COHEN, FREDERICK;  
DESHAYES, KURT;  
FAIRBROTHER, WAYNE, J.;  
FENG, BAINIAN;  
FLYGARE, JOHN;  
GAZZARD, LEWIS, J. y  
TSUI, VICKIE, HSIAO-WEI**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 524 449 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

5 **Campo de la invención**

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

10 **Antecedentes de la invención**

La apoptosis o muerte celular programada es un mecanismo regulado genética y bioquímicamente que desempeña un papel importante en el desarrollo y la homeostasis de invertebrados así como de vertebrados. Las anomalías en la apoptosis que conducen a la muerte celular prematura se han relacionado con diversos trastornos del desarrollo. Las deficiencias en la apoptosis que dan como resultado la falta de muerte celular se han relacionado con el cáncer y con infecciones virales crónicas (Thompson *et al.*, (1995) Science 267, 1456-1462).

Una de las moléculas efectoras fundamentales en la apoptosis son las caspasas (proteasas específicas de aspartato que contienen cisteína). Las caspasas son proteasas fuertes, que se extienden después de restos de ácido aspártico y una vez activadas, digieren proteínas celulares vitales en la parte interior de la célula. Dado que las caspasas son tales proteasas fuertes, es necesario un control estricto de esta familia de proteínas para evitar la muerte celular prematura. En general, las caspasas se sintetizan en gran medida como zimógenos inactivos que requieren el procesamiento proteolítico para ser activos. Este procesamiento proteolítico es solo una de las formas en que se regulan las caspasas. El segundo mecanismo es a través de una familia de proteínas que se unen e inhiben las caspasas.

Una familia de moléculas que inhiben las caspasas son los Inhibidores de la Apoptosis (IAP) (Deveraux *et al.*, J Clin Immunol (1999), 19: 388-398). Los IAP se descubrieron originalmente en baculovirus por su capacidad funcional para sustituir la proteína P35, un gen antiapoptótico (Crook *et al.* (1993) J Virology 67, 2168-2174). Los IAP se han descrito en organismos que van desde *Drosophila* al ser humano. Independientemente de su origen, estructuralmente, los IAP comprenden de uno a tres dominios de repetición de IAP de baculovirus (BIR), y la mayoría de ellos también poseen un motivo de dedo RING carboxilo terminal. El dominio BIR en sí mismo es un dominio de unión a cinc de aproximadamente 70 restos que comprende 4 hélices alfa y 3 hebras beta, con restos de cisteína e histidina que coordinan el ión cinc (Hinds *et al.*, (1999) Nat. Struct. Biol. 6, 648-651). Se cree que es el dominio BIR el que causa el efecto antiapoptótico mediante la inhibición de las caspasas y de este modo inhibe la apoptosis. Como un ejemplo, el IAP unido al cromosoma X humano (XIAP) inhibe la caspasa 3, caspasa 7 y la activación de la caspasa 9 mediada por Apaf-1-citocromo C (Deveraux *et al.*, (1998) EMBO J. 17, 2215-2223). Las caspasas 3 y 7 se inhiben con el dominio BIR2 de XIAP, mientras que el dominio BIR3 de XIAP es responsable de la inhibición de la actividad de la caspasa 9. XIAP se expresa de forma ubicua en la mayoría de los tejidos adultos y fetales (Liston *et al.*, Nature, 1996, 379 (6563): 349), y se sobreexpresa en un número de líneas celulares tumorales del panel de la línea celular NCI 60 (Fong *et al.*, Genomics, 2000, 70:113; Tamm *et al.*, Clin. Cancer Res. 2000, 6 (5): 1796). Se ha demostrado que la sobreexpresión de XIAP en células tumorales confiere protección frente a diversos estímulos proapoptóticos y promueve la resistencia a la quimioterapia (LaCasse *et al.*, Oncogene, 1998, 17 (25): 3247). Coherente con esto, se ha demostrado una estrecha correlación entre los niveles de proteína XIAP y la supervivencia para los pacientes con leucemia mielógena aguda (Tamm *et al.*, mencionado anteriormente). Se ha demostrado que la regulación negativa de la expresión de XIAP por oligonucleótidos antisentido sensibiliza las células tumorales a la apoptosis inducida por una amplia gama de agentes proapoptóticos, tanto *in vitro* como *in vivo* (Sasaki *et al.*, Cancer Res., 2000, 60 (20): 5659; Lin *et al.*, Biochem J., 2001, 353: 299; Hu *et al.*, Clin. Cancer Res., 2003, 9 (7): 2826). También se han demostrado que los péptidos derivados de DIABLO/Smac sensibilizan a un número de diferentes líneas de células tumorales a la apoptosis inducida por diversos fármacos proapoptóticos (Arnt *et al.*, J. Biol. Chem., 2002, 277 (46): 44236; Fulda *et al.*, Nature Med., 2002, 8 (8): 808; Guo *et al.*, Blood, 2002, 99 (9): 3419; Vucic *et al.*, J. Biol. Chem., 2002, 277 (14): 12275; Yang *et al.*, Cancer Res., 2003, 63 (4): 831).

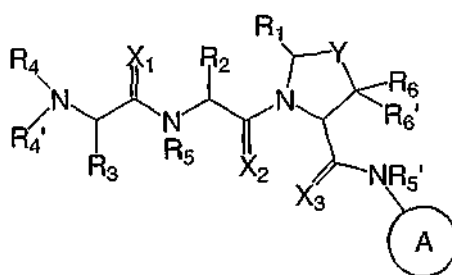
El IAP de melanoma (ML-IAP) es un IAP no detectable en la mayoría de los tejidos adultos normales, pero está fuertemente regulado en aumento en el melanoma (Vucic *et al.*, (2000) Current Bio 10: 1359-1366). La determinación de la estructura de la proteína demostró una homología significativa de los dominios de dedo BIR y RING de ML-IAP con los dominios correspondientes presentes en XIAP, C-IAP1 y C-IAP2 humano. El dominio BIR de ML-IAP parece tener la mayoría de las similitudes con el BIR2 y BIR3 de XIAP, C-IAP1 y C-IAP2, y parece ser responsable de la inhibición de la apoptosis, tal como se determina por análisis de supresión. Además, Vucic *et al.*, demostraron que ML-IAP podría inhibir la apoptosis inducida por agentes quimioterapéuticos. Los agentes tales como adriamicina y 4-butilfenol terciario (4-TBP) se sometieron al ensayo en un sistema de cultivo celular de melanomas que sobreexpresan ML-IAP y los agentes quimioterapéuticos fueron significativamente menos eficaces en la eliminación de las células en comparación con un control normal de melanocitos. El mecanismo por el cual ML-IAP produce una actividad antiapoptótica es, en parte, a través de la inhibición de la caspasa 3 y 9. ML-IAP no inhibió de forma eficaz a las caspasas 1, 2, 6, o 8.

Dado que la apoptosis es una vía estrictamente controlada con múltiples factores que interactúan, el descubrimiento

de que los IAP están regulados no era inusual. En la mosca de la fruta *Drosophila*, las proteínas Reaper (*rpr*), Head Involution Defective (*hid*) y GRIM interactúan físicamente con e inhiben la actividad antiapoptótica de la familia de los IAP de *Drosophila*. En el mamífero, las proteínas SMAC/DIABLO actúan para bloquear los IAP y permitir que la apoptosis continúe. Se demostró que durante la apoptosis normal, SMAC se procesa en una forma activa y se libera de las mitocondrias en el citoplasma donde se une físicamente a los IAP y evita que el IAP se una a una caspasa. Esta inhibición del IAP permite que la caspasa permanezca activa y por lo tanto continúe con la apoptosis. De forma interesante, la homología de secuencia entre los inhibidores IAP muestra que existe un motivo de cuatro aminoácidos en el extremo N de las proteínas activas, procesadas. Este tetrapéptido parece que se une en un bolsillo hidrófobo en el dominio BIR y altera el dominio BIR uniéndose a caspasas (Chai *et al.*, (2000) Nature 406: 855-862, Liu *et al.*, (2000) Nature 408: 1004-1008, Wu *et al.*, (2000) Nature 408: 1008-1012).

### Sumario de la invención

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

- 20  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son independientemente O o S;  
 Y es  $(CHR_7)_n$ , O o S; en el que n es 1 o 2 y  $R_7$  es H, halógeno, alquilo, arilo, aralquilo, amino, arilamino, alquilamino, aralquilamino, alcoxi, ariloxi o aralquiloxi;  
 A es un heterociclo de 5 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituidos con amino, hidroxilo, mercapto, halógeno, carboxilo, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, alcoxycarbonilamino, cicloalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o un heterociclo; en el que cada sustitución con alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, cicloalquilo y heterociclo está opcionalmente sustituida con hidroxilo, halógeno, mercapto, carboxilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, amino, nitro, ciano, cicloalquilo, arilo o un heterociclo;  
 30  $R_1$  es H o  $R_1$  y  $R_2$  en conjunto forman un anillo de 5-8 miembros;  
 $R_2$  es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, un heterociclo o heterociclihalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, mercapto, halógeno, amino, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi o alquiltio;  
 $R_3$  es H o alquilo;  
 35  $R_4$  y  $R_4'$  son independientemente H, hidroxilo, amino, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo en los que cada alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, alcoxi, amino y nitro;  
 $R_5$ , y  $R_5'$  son cada uno independientemente H o alquilo;  
 40  $R_6$ , y  $R_6'$  son cada uno independientemente H, alquilo, arilo o aralquilo;

y sales y solvatos de los mismos.

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

En el presente documento también se describe un método para inducir la apoptosis en una célula que comprende introducir en dicha célula un compuesto de fórmula I.

En el presente documento también se describe un método para sensibilizar una célula a una señal apoptótica que comprende introducir en dicha célula un compuesto de fórmula I.

En el presente documento también se describe un método para inhibir la unión de una proteína IAP en una proteína caspasa que comprende poner en contacto dicha proteína IAP con un compuesto de fórmula I. En el presente documento también se describe un método para tratar una enfermedad o afección asociada con la sobreexpresión

de una proteína IAP en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

### Descripción detallada de las realizaciones preferentes

5 "Alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático saturado o insaturado, ramificado o sin ramificar (es decir, alquenilo, alquinilo), que tiene hasta 12 átomos de carbono a menos que se especifique de otro modo. Cuando se usa como parte de otro término, por ejemplo "alquilamino", la parte alquilo es preferentemente una cadena de hidrocarburo saturado, sin embargo, también incluye cadenas de carbono de hidrocarburo insaturado tales como  
10 "alquenilamino" y "alquinilamino. Los ejemplos de grupos alquilo preferentes incluyen 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. Las expresiones "alquilo inferior", "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" y "alquilo de 1 a 4 átomos de carbono" son sinónimas y se usan indistintamente para hacer referencia a 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 (preferentemente), dos, tres o cuatro sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes. Los ejemplos de los grupos alquilo sustituido mencionados anteriormente incluyen, pero no se limitan a;  
15 cianometilo, nitrometilo, hidroximetilo, tritloximetilo, propioniloximetilo, aminometilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, alquiloxycarbonilmetilo, alliloxycarbonilaminometilo, 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. Los ejemplos incluyen grupos ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilometilo, así como los grupos correspondientes -etilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, etc. Los alquilos sustituidos preferentes son metidos sustituidos, por ejemplo, un grupo metilo sustituido con los mismos sustituyentes del mismo modo que el grupo "alquilo C<sub>n</sub>-C<sub>m</sub> sustituido". Los ejemplos del grupo metilo sustituido incluyen grupos tales como hidroximetilo,  
20 hidroximetilo protegido (por ejemplo, tetrahidropiranioloximetilo), acetoximetilo, carbamoiloximetilo, trifluorometilo, clorometilo, carboximetilo, bromometilo y yodometilo.

"Amidina" se refiere al grupo -C(NH)-NHR en el que R es H o alquilo o aralquilo. Una amidina preferente es el grupo -NH-C(NH)-NH<sub>2</sub>.

30 "Amino" se refiere a aminas primarias (es decir, -NH<sub>2</sub>), secundarias (es decir, -NRH) y terciarias (es decir, -NRR). Las aminas secundarias y terciarias preferentes son alquilamina, dialquilamina, arilamina, diarilamina, aralquilamina y diaralquilamina. Las aminas secundarias y terciarias precedentes en particular son metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, fenilamina, bencilamina dimetilamina, dietilamina, dipropilamina y diisopropilamina.

35 "Grupo protector de amino" tal como se usa en el presente documento se refiere a un derivado de los grupos usados normalmente para bloquear o proteger un grupo amino a la vez que las reacciones se llevan a cabo en otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de tales grupos protectores incluyen grupos carbamatos, amidas, alquilo y arilo, iminas, así como muchos derivados con heteroátomo N que se pueden retirar para regenerar el grupo amina deseado. Los grupos protectores de amino preferentes son Boc, Fmoc y Cbz. Ejemplos adicionales de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2<sup>a</sup> 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. La expresión "amino protegido" se refiere a un grupo  
40 amino sustituido con uno de los grupos protectores de amino mencionados anteriormente.

"Ariilo" cuando se usa solo o como parte de otro término se refiere a un grupo aromático carbocíclico tanto condensado como no condensado que tiene el número de átomos de carbono designado o si no se designa ningún número, hasta 14 átomos de carbono. Los grupos arilo preferentes incluyen fenilo, naftilo, bifenilo, fenantrenilo, naftaceno, y similares (véase, por ejemplo Handbook of Chemistry de Lang (Dean, J. A., ed) 13<sup>a</sup> ed. Tabla 7-2 [1985]) y lo más preferente fenilo. Fenilo sustituido o arilo sustituido se refiere a un grupo fenilo o grupo arilo sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco, preferentemente sustituyentes en las posiciones 1-2, 1-3 o 1-4 elegidos, a menos que se especifique de otro modo, entre halógeno (F, Cl, Br, I), hidroxilo, hidroxilo protegido, ciano, nitro, alquilo (preferentemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alcoxi (preferentemente alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), benciloxi, carboxi, carboxi protegido,  
55 carboximetilo, carboximetilo protegido, hidroximetilo, hidroximetilo protegido, aminometilo, aminometilo protegido, trifluorometilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, heterociclilo, arilo, u otros grupos especificados. A su vez, uno o más grupos metino (CH) y/o metileno (CH<sub>2</sub>) en estos sustituyentes pueden estar sustituidos con un grupo similar tales como los que se han indicado anteriormente. Los ejemplos de la expresión "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(hidroxilo)fenilo tal como 4-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 2,4-dihidroxifenilo, los derivados de hidroxilo protegido de los mismos y similares; un grupo nitrofenilo tal como 3- o 4-nitrofenilo; un grupo cianofenilo, por ejemplo, 4-cianofenilo; un grupo mono o di(alquil 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  
60 65

similares; 3- o 4-trifluorometilfenilo; un grupo mono o dicarboxifenilo o (carboxi protegido)fenilo tal como 4-carboxifenilo; un grupo mono o di(hidroximetil)fenilo o (hidroximetil protegido)fenilo tal como 3-(hidroximetilo protegido)fenilo o 3,4-di(hidroximetil)fenilo; un grupo mono o di(aminometil)fenilo o (aminometil 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, la expresión "fenilo sustituido" representa grupos fenilo disustituido en los que los sustituyentes son diferentes, por ejemplo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 3-cloro-4-hidroxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 4-etilo-2-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-nitrofenilo, 2-hidroxi-4-clorofenilo, y similares, así como grupos fenilo trisustituido en los que los sustituyentes son diferentes, por ejemplo 3-metoxi-4-benciloxi-6-metil sulfonilamino, 3-metoxi-4-benciloxi-6-fenil sulfonilamino, y grupos fenilo tetrasustituídos en los que los sustituyentes son diferentes tales como 3-metoxi-4-benciloxi-5-metil-6-fenil sulfonilamino. Los grupos fenilo sustituido preferentes incluyen los grupos 2-clorofenilo, 2-aminofenilo, 2-bromofenilo, 3-metoxifenilo, 3-etoxifenilo, 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 condensado también pueden estar sustituidos con cualquiera, preferentemente 1, 2 o 3, de los sustituyentes especificados en el presente documento de la misma manera que los grupos alquilo sustituido.

"Carbocíclico", "carbocíclico", "carbociclo" y "carbociclo" solo y cuando se usan 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 átomos de carbono y preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono que puede ser saturado o insaturado, aromático o no aromático. Los grupos carbocíclico saturado preferentes incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y son más preferentes ciclopropilo y ciclohexilo y el más preferente es ciclohexilo. Los carbociclos insaturados precedentes son grupos aromáticos, por ejemplo arilo tal como se ha definido anteriormente, siendo el más preferente fenilo. Las expresiones "carbocíclico sustituido", "carbociclo" y "carbociclo" se refieren a grupos sustituidos con los mismos sustituyentes tal como el grupo "alquilo sustituido".

"Grupo protector de carboxi" tal como se usa en el presente documento se refiere a uno de los derivados de éster del grupo ácido carboxílico usado normalmente para bloquear o proteger el grupo ácido carboxílico a la vez que las reacciones se llevan a cabo en otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de dichos grupos protectores de ácido carboxílico incluyen 4-nitrobencilo, 4-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, pentametilbencilo, 3,4-metilenedioxibencilo, benzhidrido, 4,4'-dimetoxibenzhidrido, 2,2',4,4'-tetrametoxibenzhidrido, 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-tricloroetileno, beta-(trimetilsilil)etilo, beta-(di(n-butil)metilsilil)etilo, p-toluenosulfonietilo, 4-nitrobencilsulfonietilo, alilo, cinnamilo, 1-(trimetilsililmetil)prop-1-en-3-ilo, y restos similares. La especie de grupo protector de carboxi usada no es crítica siempre y cuando el ácido carboxílico derivatizado sea estable para la condición de la reacción o reacciones posteriores en otras posiciones de la molécula y se puede retirar en el punto apropiado sin alterar al resto de la molécula. En particular, es importante no someter a una molécula con carboxi protegido a bases nucleófilas fuertes, tales como hidróxido de litio o NaOH, o condiciones reductoras usando hidruros metálicos altamente activados tales como  $\text{LiAlH}_4$ . (Tales condiciones de eliminación estrictas también se deben evitar cuando se retiran los grupos protectores de amino y grupos protectores de hidroxilo, que se analizan a continuación). Los grupos protectores de ácido carboxílico son los grupos alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, t-butilo), alilo, bencilo y p-nitrobencilo. En las técnicas de cefalosporina, penicilina y péptidos también se pueden usar grupos protectores de carboxi similares para proteger sustituyentes con grupo carboxi. Ejemplos adicionales de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª 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. La expresión "carboxi protegido" se refiere a un grupo carboxi sustituido con uno de los grupos protectores de carboxi mencionados anteriormente.

"Guanidina" se refiere al grupo  $\text{-NH-C(NH)-NHR}$  en el que R es H o alquilo o aralquilo. La guanidina preferente es el grupo  $\text{-NH-C(NH)-NH}_2$ .

"Grupo protector de hidroxilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un derivado del grupo hidroxilo usado normalmente para bloquear o proteger el grupo hidroxilo a la vez que las reacciones se llevan a cabo en otros grupos funcionales en el compuesto. Los ejemplos de dichos grupos protectores incluyen grupos tetrahidropiranioloxi, benzoílo, acetoxi, carbamoiloxi, bencilo, y éteres de sililo (por ejemplo, TBS, TBDPS). Ejemplos adicionales de estos grupos se encuentran en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª 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. La expresión "hidroxilo protegido" se refiere a un grupo hidroxilo sustituido con uno de los grupos protectores de hidroxilo mencionados anteriormente.

"Grupo heterocíclico", "heterocíclico", "heterociclo", "heterocíclico", o "heterociclo" solos o cuando se usan como un resto en un grupo complejo tal como un grupo heterocicloalquilo, se usan indistintamente y hacen referencia a cualquier anillo mono-, bi-, o tricíclico, saturado o insaturado, aromático (heteroarilo) o no aromático que tiene el número de átomos designado, generalmente de 5 a aproximadamente 14 átomos en el anillo, en el que los átomos

del anillo son carbono y al menos un heteroátomo (nitrógeno, azufre u oxígeno) y preferentemente de 1 a 4 heteroátomos. Por lo general, un anillo de 5 miembros tiene de 0 a 2 dobles enlaces y el anillo de 6 o 7 miembros tiene de 0 a 3 dobles enlaces y dos heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados (por ejemplo, SO, SO<sub>2</sub>), y cualquier heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterocíclicos no aromáticos preferentes incluyen morfolinilo (morfolino), pirrolidinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2H-piranilo, tetrahidropiranilo, tiiranilo, tietanilo, tetrahidrotietanilo, aziridinilo, azetidínilo, 1-metil-2-pirrolilo, piperazinilo y piperidinilo. Un grupo "heterocicloalquilo" es un grupo heterocíclico tal como se ha definido anteriormente unido covalentemente a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente. Los heterocíclicos de 5 miembros preferentes que contienen un átomo de azufre u oxígeno y de uno a tres átomos de nitrógeno incluyen tiazolilo, en particular tiazol-2-ilo y N-óxido de tiazol-2-ilo, tiadiazolilo, en particular 1,3,4-tiadiazol-5-ilo and 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, oxazolilo, preferentemente oxazol-2-ilo, y oxadiazolilo, tal como 1,3,4-oxadiazol-5-ilo, y 1,2,4-oxadiazol-5-ilo. Los heterocíclicos de anillos de 5 miembros preferentes que contienen de 2 a 4 átomos de nitrógeno incluyen imidazolilo, preferentemente imidazol-2-ilo; triazolilo, preferentemente 1,3,4-triazol-5-ilo; 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,2,4-triazol-5-ilo, y tetrazolilo, preferentemente 1H-tetrazol-5-ilo. Los heterocíclicos de 5 miembros condensados con benzo preferentes son benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo y benzimidazol-2-ilo. Los heterocíclicos de 6 miembros preferentes contienen de uno a tres átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de azufre u oxígeno, por ejemplo piridilo, tal como pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, y pirid-4-ilo; pirimidilo, preferentemente pirimid-2-ilo y pirimid-4-ilo; triazinilo, preferentemente 1,3,4-triazin-2-ilo y 1,3,5-triazin-4-ilo; piridazinilo, en particular piridazin-3-ilo, y pirazinilo. Los N-óxidos de piridina y N-óxidos de piridazina y los grupos piridilo, pirimid-2-ilo, pirimid-4-ilo, piridazinilo y 1,3,4-triazin-2-ilo, son un grupo preferente. Los sustituyentes para heterociclos opcionalmente sustituidos, y ejemplos adicionales de los sistemas de anillos de 5 y 6 miembros analizados anteriormente se pueden encontrar en W. Druckheimer *et al.*, Patente de Estados Unidos N° 4.278.793.

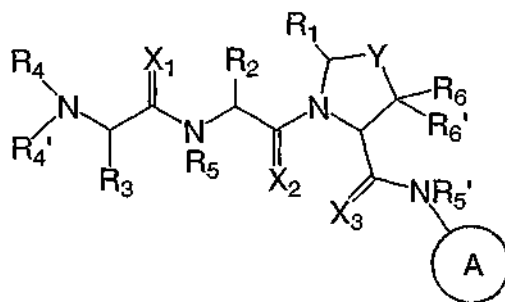
"Heteroarilo" solo y cuando se usa como un resto en un grupo complejo tal como un grupo heteroaralquilo, se refiere a cualquier sistema de anillo aromático mono-, bi-, o tricíclico que tiene el número de átomos designado en el que al menos un anillo es un anillo de 5, 6 o 7 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos seleccionados entre el grupo de nitrógeno, oxígeno, y azufre, y preferentemente al menos un heteroátomo es nitrógeno (*Handbook of Chemistry de Lang*, mencionado anteriormente). En la definición se incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos de heteroarilo mencionados anteriormente está condensado con un anillo de benceno. Son preferentes los heteroarilos en los que heteroátomo es nitrógeno u oxígeno. Los sistemas de anillos siguientes son ejemplos de los grupos heteroarilo (tanto sustituido como sin sustituir) indicados con el término "heteroarilo": tienilo, furilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tetrazolilo, tiatriazolilo, oxatriazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, oxazinilo, triazinilo, tiadiazinilo, oxadiazinilo, ditiazinilo, dioxazinilo, oxatiazinilo, tetrazinilo, tiatriazinilo, oxatriazinilo, ditiadiazinilo, imidazolinilo, dihidropirimidilo, tetrahidropirimidilo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo y purinilo, así como derivados condensados con benzo, por ejemplo benzoxazolilo, benzofurilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzimidazolilo y indolil. Un grupo de "heteroarilo" particularmente preferente incluye; 1,3-tiazol-2-ilo, 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, sal sódica de 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 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, sal sódica de 2-carboxi-4-metil-1,3,4-triazol-5-ilo, 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, sal sódica de 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, sal sódica de 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 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, 4-metil-1,2,3-triazol-5-ilo, N-óxido de pirid-2-ilo, 6-metoxi-2-(n-óxido)-piridaz-3-ilo, 6-hidroxipiridaz-3-ilo, 1-metilpirid-2-ilo, 1-metilpirid-4-ilo, 2-hidroxipirimid-4-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-astriazin-3-ilo, sal sódica de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-as-triazin-3-ilo, sal sódica de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-astriazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-metoxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-2,6-dimetil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo y 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo. Un grupo alternativo de "heteroarilo" incluye; 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, sal sódica de 4-(carboximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-ilo, 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-ilo)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, sal sódica de 1-(carboximetil)-1H-tetrazol-5-ilo, 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, sal sódica de 1-(ácido metilsulfónico)-1H-tetrazol-5-ilo, 1,2,3-triazol-5-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-5,6-dioxo-4-metil-as-triazin-3-ilo, 1,4,5,6-tetrahidro-4-(2-formilmetil)-5,6-dioxo-as-triazin-3-ilo, sal sódica de 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, 2,5-dihidro-5-oxo-6-hidroxi-2-metil-as-triazin-3-ilo, tetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo, y 8-aminotetrazolo[1,5-b]piridazin-6-ilo.

"Inhibidor" se refiere a un compuesto que reduce o previene la unión de proteínas de IAP a proteínas de caspasa o que reduce o previene la inhibición de la apoptosis por una proteína de IAP. Como alternativa, "inhibidor" se refiere a un compuesto que previene la interacción de la unión de X-IAP con caspasas o en la interacción de la unión de ML-IAP con SMAC.

"Sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de adición, tanto ácidas como básicas. "Sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que mantienen la 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 que se pueden seleccionar entre las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos, y sulfónicos 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 cinnámico, ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

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

La presente invención proporciona nuevos compuestos que tienen la fórmula general I:



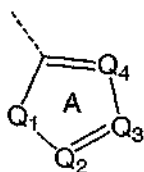
I

en la que X, Y, A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>4</sub>', R<sub>5</sub>, R<sub>5</sub>', R<sub>6</sub> y R<sub>6</sub>' son tal como se describen en el presente documento.

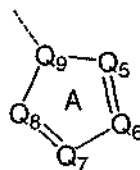
X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son cada uno independientemente O o S. En una realización preferente, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son ambos O. En otra realización preferente X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son ambos S. En otra realización preferente, X<sub>1</sub> es S mientras que X<sub>2</sub> es O. En otra realización preferente, X<sub>1</sub> es O mientras que X<sub>2</sub> es S.

Y es (CHR<sub>7</sub>)<sub>n</sub>, O o S; en el que n es 1 o 2 y R<sub>7</sub> es H, halógeno, alquilo, arilo, aralquilo, amino, arilamino, alquilamino, aralquilamino, alcoxi, ariloxi o aralquiloxi. En una realización en particular, Y es CH<sub>2</sub>. En una realización en particular n es 1. En una realización en particular n es 1 e Y es CHR<sub>7</sub> en el que R<sub>7</sub> es aralquiloxi, por ejemplo benciloxi. En una realización en particular n es 1 e Y es CHR<sub>7</sub> en el que R<sub>7</sub> es F. En una realización en particular n es 1 e Y es CHR<sub>7</sub> en el que R<sub>7</sub> es aralquilamino, por ejemplo bencilamino. En otra realización en particular Y es O. En otra realización en particular Y es S.

El anillo 'A' es un heterociclo de 5 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituidos con amino, hidroxilo, mercapto, halógeno, carboxilo, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, alcoxycarbonilamino, cicloalquilo, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o un heterociclo; en el que cada sustitución con alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, cicloalquilo y heterociclo está opcionalmente sustituida con hidroxilo, halógeno, mercapto, carboxilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, amino, nitro, ciano, cicloalquilo, arilo o un heterociclo. En una realización, los grupos del anillo A heterocíclico de 5 miembros están opcionalmente sustituidos con amino, hidroxilo, mercapto, halógeno, carboxilo, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, cicloalquilo o un heterociclo; en los que cada sustitución con alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, cicloalquilo and heterociclo está opcionalmente sustituida con hidroxilo, halógeno, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, cicloalquilo, arilo o un heterociclo. En una realización en particular, el anillo A es aromático. En una realización en particular, el anillo A tiene la fórmula IIa o IIb:



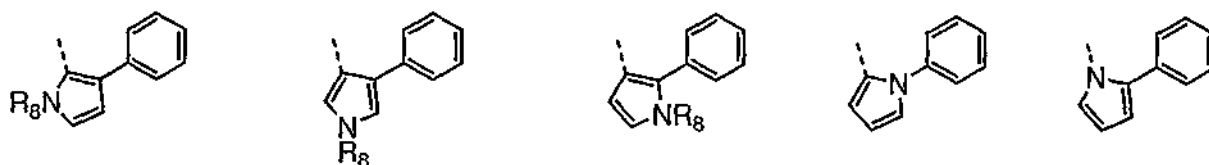
IIa



IIb

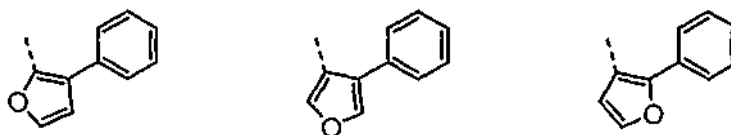
5 en la que Q<sub>1</sub> es NR<sub>8</sub>, O o S; Q<sub>2</sub>, Q<sub>3</sub>, Q<sub>4</sub>, Q<sub>5</sub>, Q<sub>6</sub>, Q<sub>7</sub>, y Q<sub>8</sub>, son independientemente CR<sub>9</sub> o N; en el que R<sub>9</sub> es H, amino, hidroxilo, mercapto, halógeno, carboxilo, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, cicloalquilo o un heterociclo; en el que cada sustitución con alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, cicloalquilo y heterociclo está opcionalmente sustituida con hidroxilo, halógeno, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, cicloalquilo, arilo o un heterociclo; R<sub>8</sub> es H, alquilo, acilo, arilo, cicloalquilo o un heterociclo; en el que cada alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, cicloalquilo, arilo o un heterociclo; y Q<sub>9</sub> es CH o N. En una realización en particular, el anillo A es un grupo de fórmula II. En una realización en particular, el anillo A es un grupo de fórmula II en la que Q<sub>4</sub> es CR<sub>9</sub> en el que R<sub>9</sub> es arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido tal como se ha descrito anteriormente. En una realización en particular, el anillo A es un grupo de fórmula II en la que Q<sub>4</sub> es CR<sub>9</sub> y R<sub>9</sub> es fenilo. En una realización en particular, el anillo A es un grupo de fórmula II en la que Q<sub>4</sub> es CR<sub>9</sub> y R<sub>9</sub> es fenilo y Q<sub>3</sub> es CH o CF. En otra realización, el anillo A es un grupo de fórmula II en la que Q<sub>4</sub> es CR<sub>9</sub> y R<sub>9</sub> es piridin-2-ilo. En otra realización, el anillo A es un grupo de fórmula II en la que Q<sub>4</sub> es CR<sub>9</sub>, R<sub>9</sub> es piridin-2-ilo y Q<sub>3</sub> es C-Me.

10 En otra realización, el anillo A, de acuerdo con IIa o IIb, es un anillo de pirrol opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:

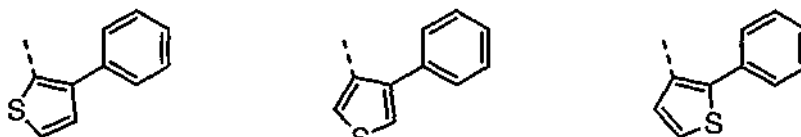


25 en el que R<sub>8</sub> es H, alquilo (por ejemplo metilo, etilo o propilo) o acilo (por ejemplo acetilo). En una realización en particular, R<sub>8</sub> es H.

30 En otra realización, el anillo A es furano opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:



35 En otra realización, el anillo A es tiofeno opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:

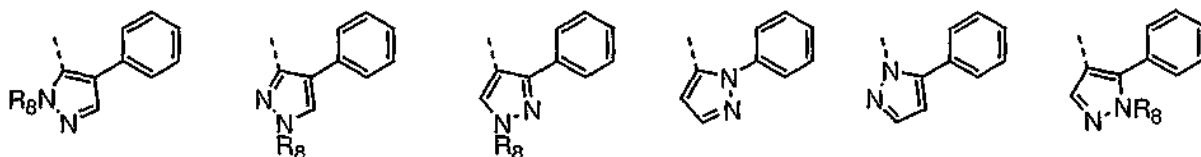


40



En otra realización, el anillo A es pirazol opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:

5

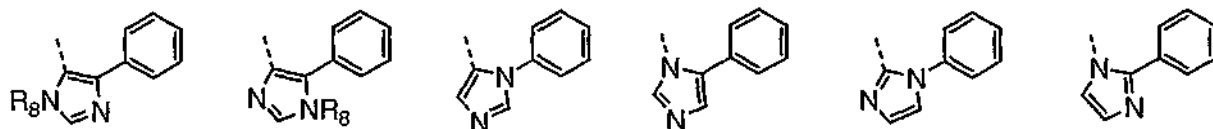


en el que  $R_8$  es H, alquilo (por ejemplo metilo, etilo o propilo) o acilo (por ejemplo acetilo). En una realización en particular,  $R_8$  es H.

10

En otra realización, el anillo A es imidazol opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:

15

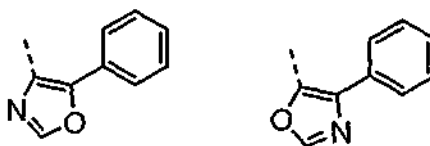


en el que  $R_8$  es H, alquilo (por ejemplo metilo, etilo o propilo) o acilo (por ejemplo acetilo). En una realización en particular,  $R_8$  es H.

20

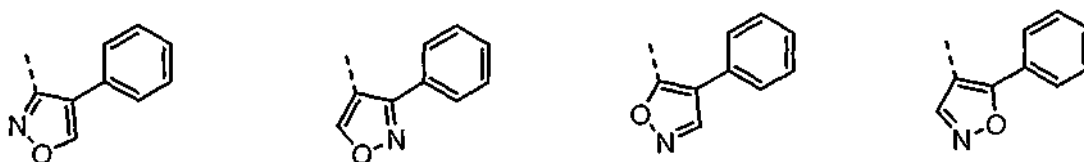
En otra realización, el anillo A es oxazol opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:

25



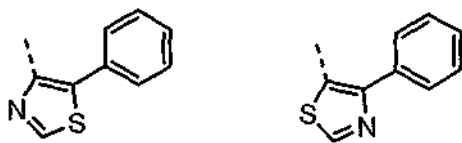
En otra realización, el anillo A es isoxazol opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:

30



35

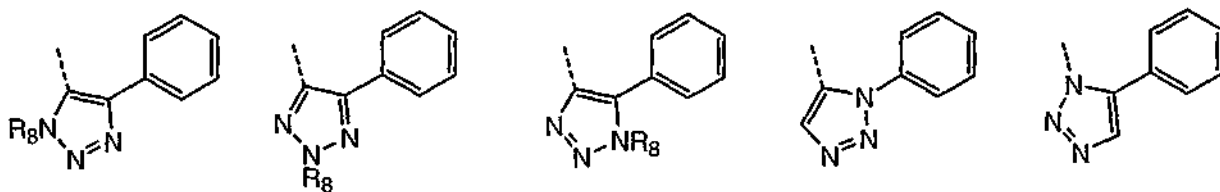
En otra realización, el anillo A es tiazol opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:



5 En otra realización, el anillo A es isotiazol opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:

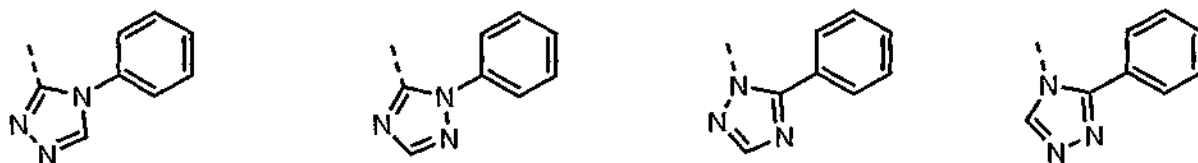


10 En otra realización, el anillo A es 1,2,3-triazol opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:

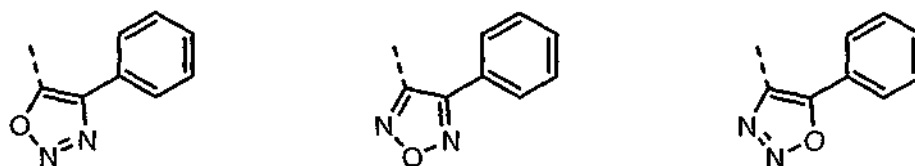


15 en el que R<sub>8</sub> es H, alquilo (por ejemplo metilo, etilo o propilo) o acilo (por ejemplo acetilo). En una realización en particular, R<sub>8</sub> es H.

20 En otra realización, el anillo A es 1,2,4-triazol opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:

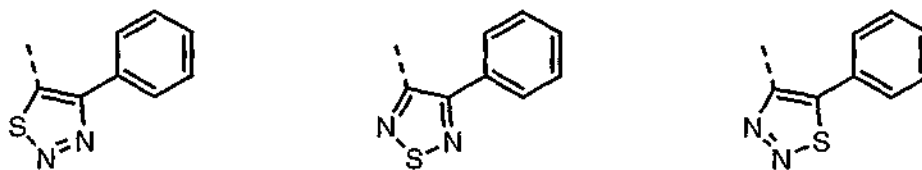


25 En otra realización, el anillo A es oxadiazol opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:



30 En otra realización, el anillo A es tiadiazol opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con halógeno hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un

grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:

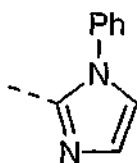


- 5 En otra realización, el anillo A es tetrazol opcionalmente sustituido con alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, un heterociclo o un heterociclo-alquilo opcionalmente sustituido con halógeno hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, arilo o heteroarilo. En una realización, el anillo A está sustituido con un grupo arilo o heteroarilo. En una realización en particular, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en:



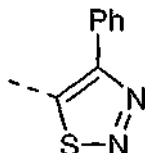
10

En una realización en particular, el anillo A es:



15

En una realización en particular, el anillo A es:



- 20  $R_1$  es H o  $R_1$  y  $R_2$  en conjunto forman un anillo de 5-8 miembros. En una realización en particular,  $R_1$  es H. En una realización en particular,  $R_1$  y  $R_2$  en conjunto forman un anillo de 6 miembros. En una realización en particular,  $R_1$  y  $R_2$  en conjunto forman un anillo de 7 miembros. En otra realización en particular,  $R_1$  y  $R_2$  en conjunto forman un anillo de 8 miembros. En otra realización en particular,  $R_1$  y  $R_2$  en conjunto forman un anillo de 7 miembros mientras que Y es S. En otra realización en particular,  $R_1$  es H, mientras que Y es  $\text{CH}_2$ . En otra realización en particular,  $R_1$  es H, mientras que Y es S. En otra realización en particular,  $R_1$  es H, mientras que Y es O.

25  $R_2$  es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, un heterociclo o heterocicilalquilo. En una realización preferente  $R_2$  es alquilo o cicloalquilo. En una realización, cada grupo  $R_2$  está opcionalmente sustituido con hidroxilo, mercapto, halógeno, amino, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi o alquiltio; En una realización de la invención,  $R_2$  es t-butilo, isopropilo, ciclohexilo, ciclopentilo o fenilo. En una realización en particular,  $R_2$  es ciclohexilo. En otra realización  $R_2$  es tetrahidropiran-4-ilo. En otra realización en particular,  $R_2$  es isopropilo (es decir, la cadena lateral de aminoácido valina). En otra realización en particular,  $R_2$  es t-butilo. En una realización en particular,  $R_2$  está orientado de modo que el aminoácido, o el análogo de aminoácido, que comprende el mismo está en la configuración L.

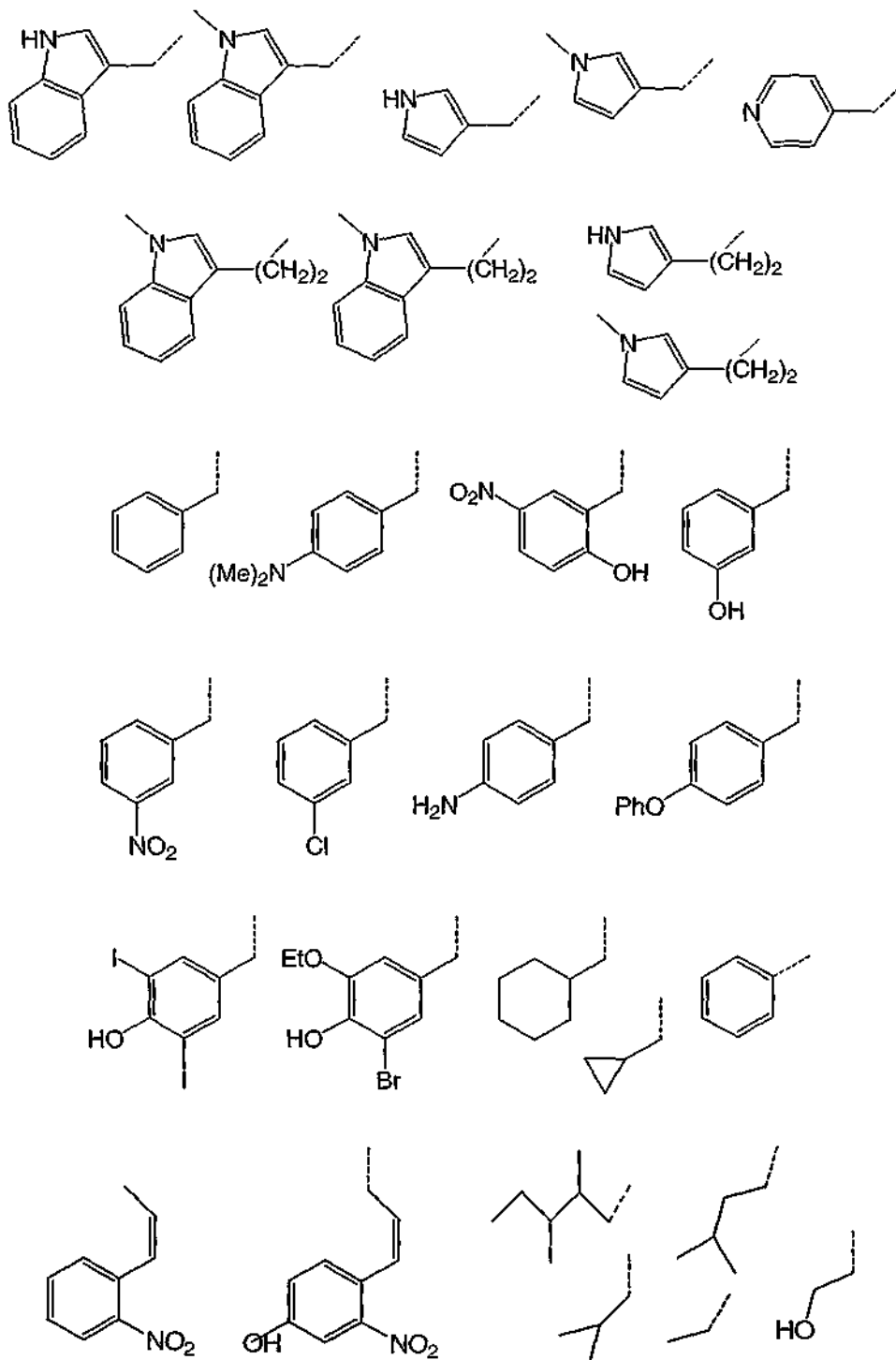
30  $R_3$  es H o alquilo. En una realización preferente  $R_3$  es H o metilo, etilo, propilo o isopropilo. En una realización particularmente preferente,  $R_3$  es H o metilo. En una realización la más preferente,  $R_3$  es metilo. En otra realización en particular,  $R_3$  es t-butilo. En una realización preferente,  $R_3$  está orientado de modo que el aminoácido, o el análogo de aminoácido, que comprende el mismo está en la configuración L.

35  $R_4$  y  $R_4'$  son independientemente H, hidroxilo, amino, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo en los que cada alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo y

40

heteroarilalquilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, hidroxilo, mercapto, carboxilo, alquilo, alcoxi, amino and nitro. En una realización en particular,  $R_4$  y  $R_4'$  son ambos H. En otra realización en particular,  $R_4$  es metilo y  $R_4'$  es H. En una realización en particular, uno de  $R_4$  y  $R_4'$  es hidroxilo (OH) mientras que el otro es H. En otra 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 realización en particular,  $R_4'$  es H y  $R_4$  es H, alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo. En una realización en particular,  $R_4$  es un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en:

5

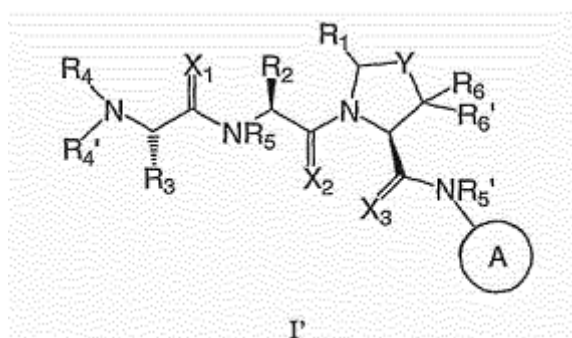


10

$R_5$  y  $R_5'$  son cada uno independientemente H o alquilo. En una realización preferente,  $R_5$  y  $R_5'$  son H o metilo. En una realización en particular,  $R_5$  es H y  $R_5'$  es metilo. En otra realización en particular,  $R_5$  es metilo y  $R_5'$  es H. En otra realización en particular,  $R_5$  y  $R_5'$  son ambos metilo. En otra realización en particular,  $R_5$  y  $R_5'$  son ambos H.

$R_6$ , y  $R_6'$  son cada uno independientemente H, alquilo, arilo o aralquilo. En una realización en particular,  $R_6$  es alquilo, por ejemplo metilo. En otra realización en particular,  $R_6$  es arilo, por ejemplo fenilo. En otra realización en particular,  $R_6$  es aralquilo, por ejemplo bencilo. En una realización en particular,  $R_6$  y  $R_6'$  son los mismos, por ejemplo ambos alquilo, por ejemplo, ambos metilo. En otra realización en particular,  $R_6$  es metilo y  $R_6'$  es H.

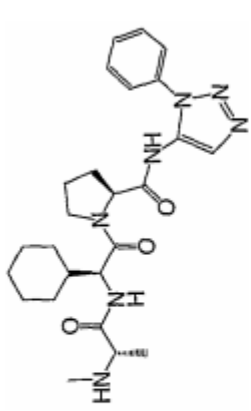
Los compuestos de la invención contienen uno o más átomos de carbono asimétricos. En consecuencia, los compuestos pueden existir como diastereómeros, enantiómeros o mezclas de los mismos. Las síntesis de los compuestos pueden usar racematos, diastereómeros o enantiómeros como materiales de partida o como compuestos intermedios. Los compuestos diastereoméricos se pueden separar mediante métodos de cromatografía o de cristalización. Del mismo modo, las mezclas enantioméricas se pueden separar usando las mismas técnicas u otras conocidas en la técnica. Cada uno de los átomos de carbono asimétricos pueden estar en la configuración R o S y ambas de estas configuraciones están dentro del alcance de la invención. Preferentemente, los compuestos de la invención tienen la siguiente configuración estereoquímica de fórmula I'



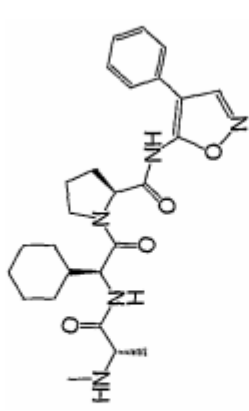
en la que X, Y, A,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_4'$ ,  $R_5$ ,  $R_5'$ ,  $R_6$  y  $R_6'$  son tal como se describen en el presente documento.

En el presente documento también se describen profármacos de los compuestos que se han descrito anteriormente. Los profármacos adecuados, cuando se puedan aplicar, incluyen grupos protectores de amino y protectores de carboxi conocidos que se liberan, por ejemplo se hidrolizan, para proporcionar el compuesto precursor en condiciones fisiológicas. Una clase preferente de profármacos son los compuestos en los que un átomo de nitrógeno en un grupo amino, amidino, aminoalquilenamino, iminoalquilenamino o guanidino está sustituido con un grupo hidroxilo (OH), un grupo alquilcarbonilo (-CO-R), un grupo alcóxicarbonilo (-CO-OR), un grupo aciloxialquil-alcóxicarbonilo (-CO-O-R-O-CO-R) en los que R es un grupo monovalente o divalente tal como se ha definido anteriormente o un grupo que tiene la fórmula -C(O)-O-CP1P2-haloalquilo, en el que P1 y P2 son los mismos o diferentes y son H, alquilo inferior, alcóxi inferior, ciano, halo alquilo inferior o arilo. Preferentemente, el átomo de nitrógeno es uno de los átomos de nitrógeno del grupo amidino de los compuestos de la invención. Estos compuestos profármaco se preparan haciendo reaccionar los compuestos de la invención que se han descrito anteriormente con un compuesto de acilo activado para unir un átomo de nitrógeno en el compuesto de la invención al carbonilo del compuesto de acilo activado. Los compuestos de carbonilo activados adecuados contienen un buen grupo saliente unido al carbono del carbonilo e incluyen haluros de acilo, acil aminas, sales de acil piridinio, alcóxidos de acilo, en particular fenóxidos de acilo tales como p-nitrofenoxi acilo, dinitrofenoxi acilo, fluorofenoxi acilo, y difluorofenoxi acilo. Las reacciones son generalmente exotérmicas y se llevan a cabo en disolventes inertes a temperaturas reducidas tales como de -78 a aproximadamente 50 °C. Las reacciones normalmente también se llevan a cabo en presencia de una base inorgánica tal como carbonato potásico o bicarbonato sódico, o una base orgánica tal como una amina, incluyendo piridina, trietilamina, etc. Una forma de preparar los profármacos se describe en el documento de patente USSN 08/843.369 presentado el 15 de abril de 1997 (que corresponde a la publicación de PCT WO9846576).

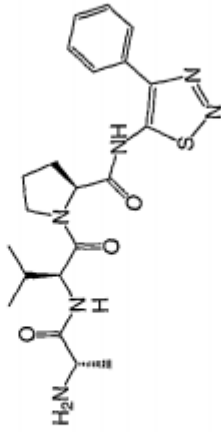
Los compuestos particulares de fórmula I incluyendo siguientes:



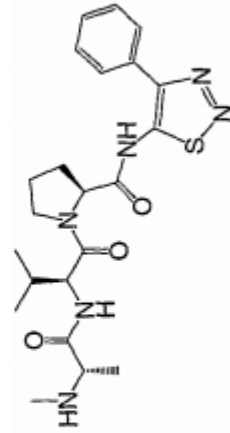
2



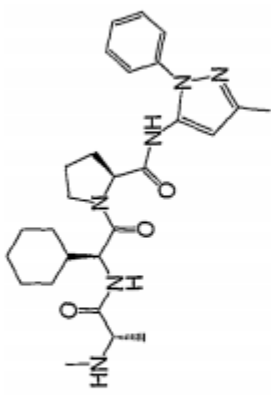
4



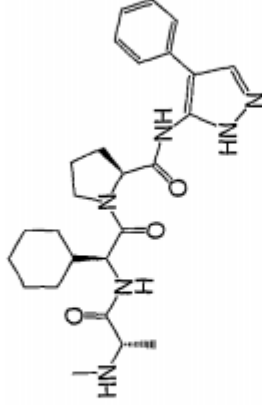
6



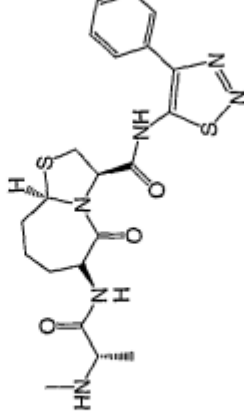
8



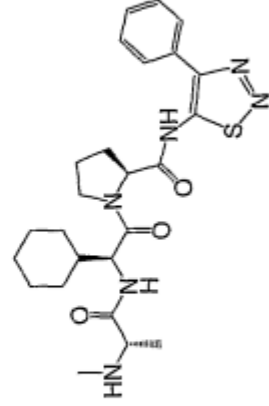
1



3

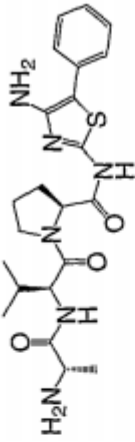


5

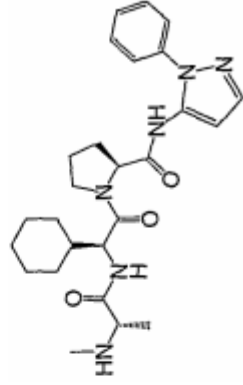


7

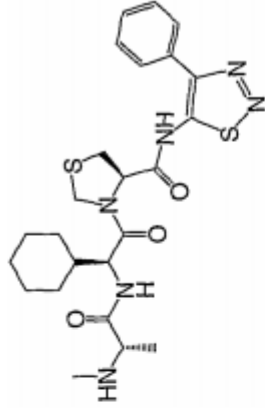
(Continuación)



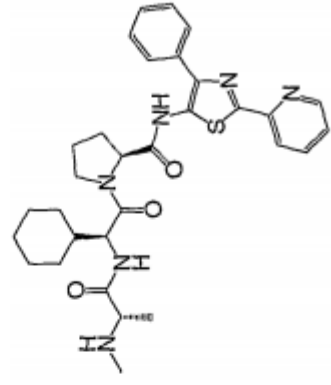
10



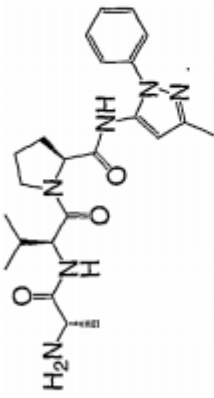
12



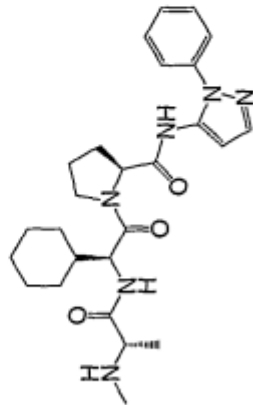
14



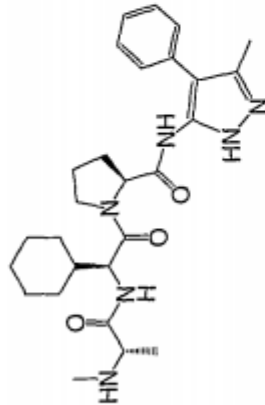
16



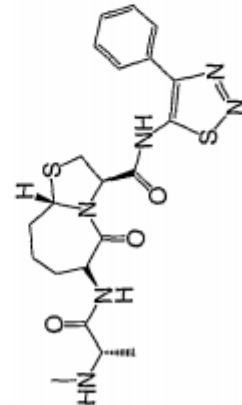
9



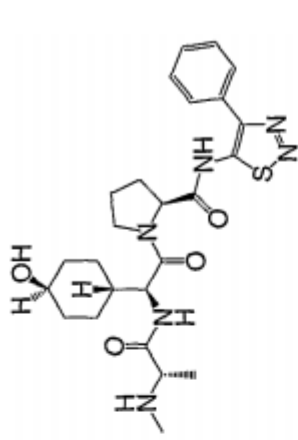
11



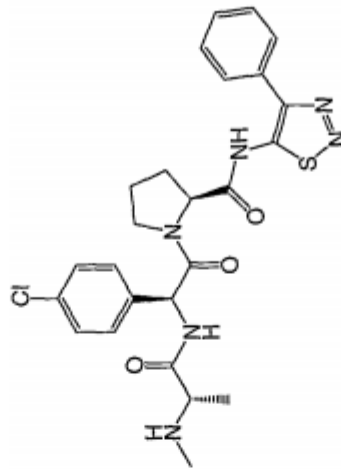
13



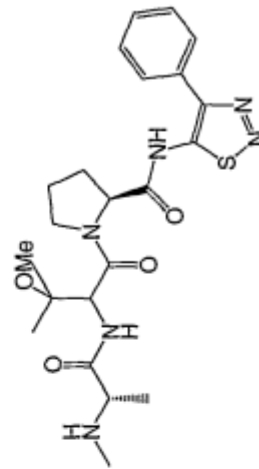
15



18

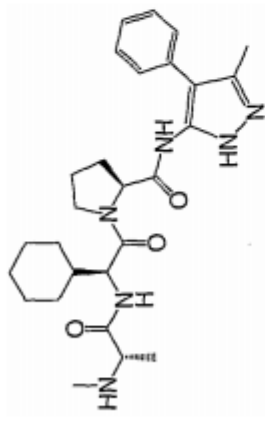


20

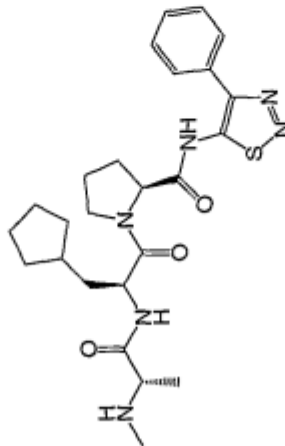


22

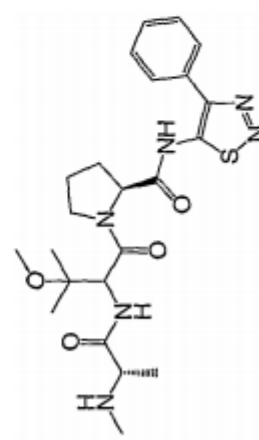
(Continuación)



17

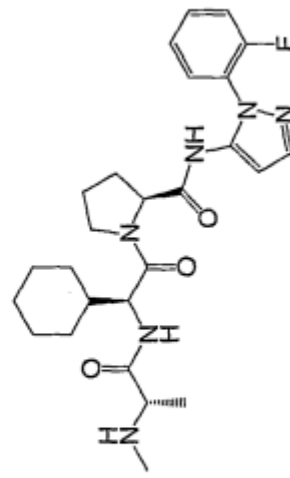
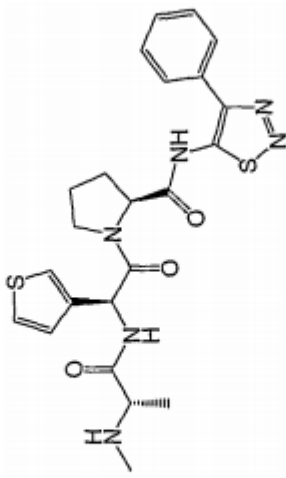
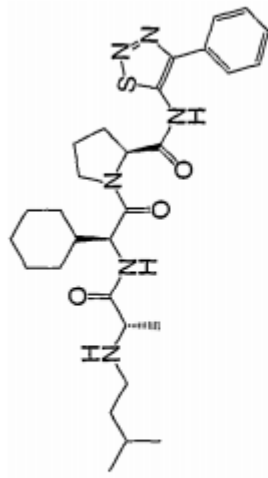


19



21



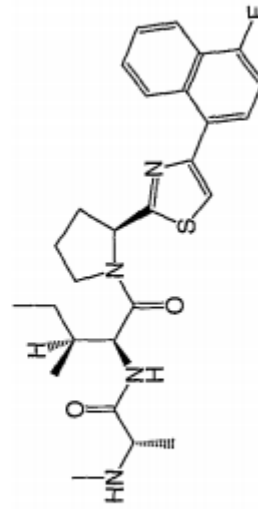
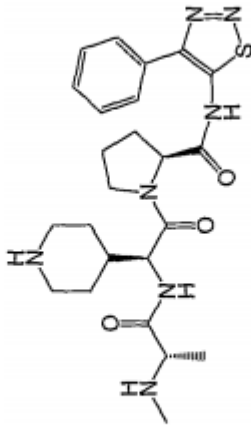
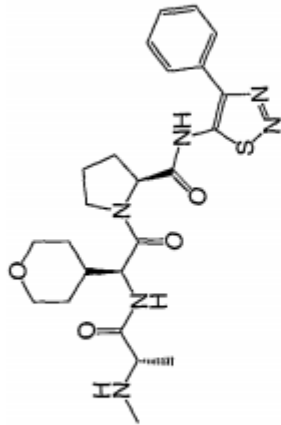


(Continuación)

24

26

28

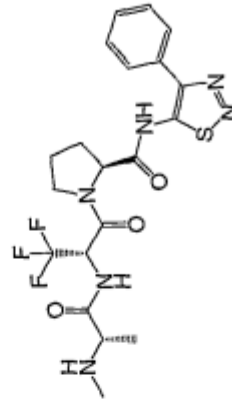
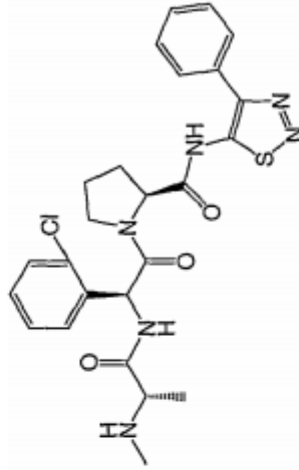
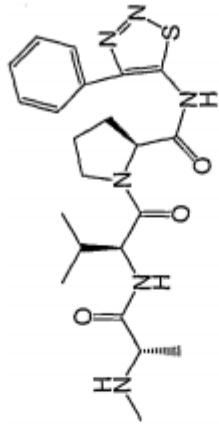
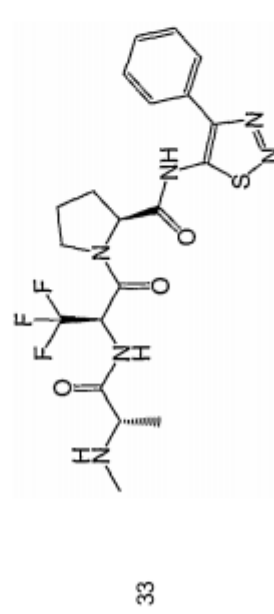
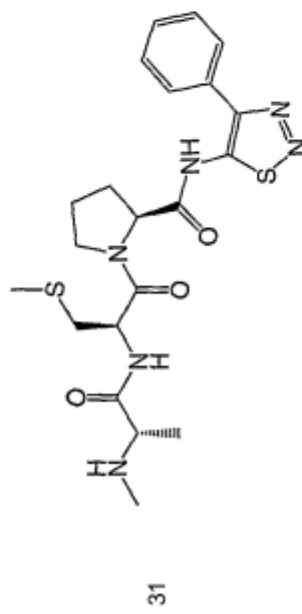
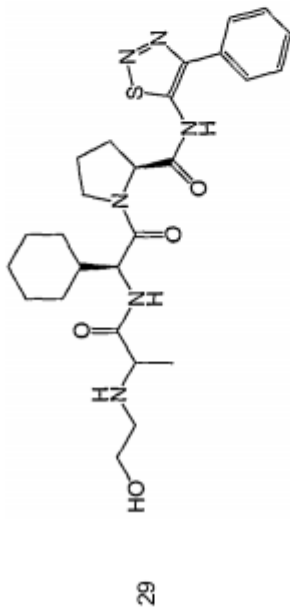


23

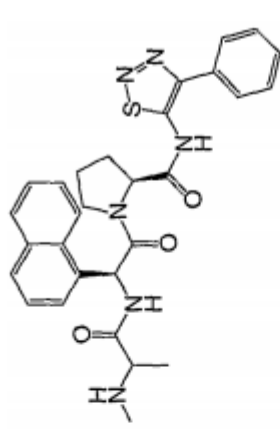
25

27

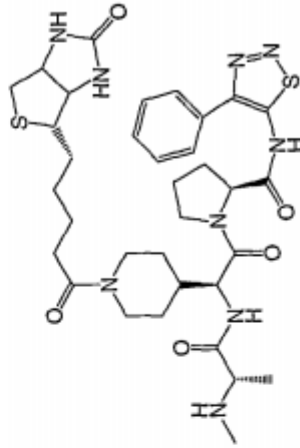
(Continuación)



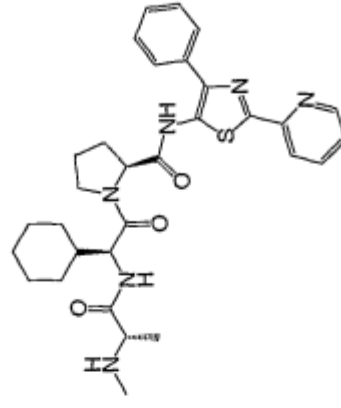
(Continuación)



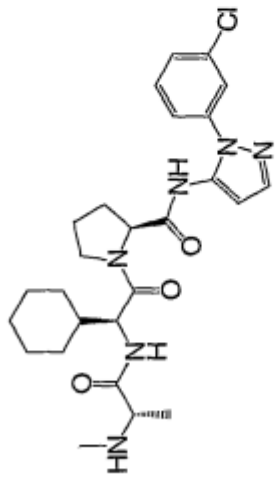
36



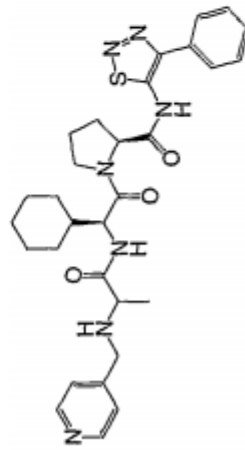
38



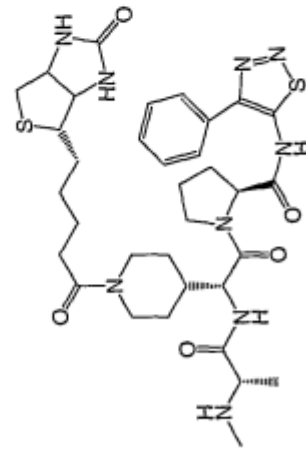
40



35

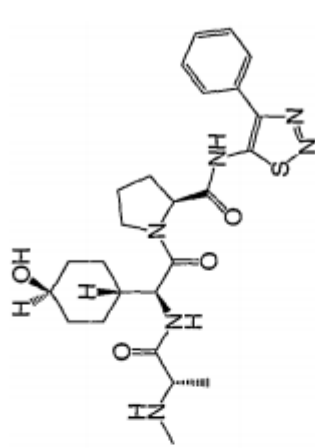


37

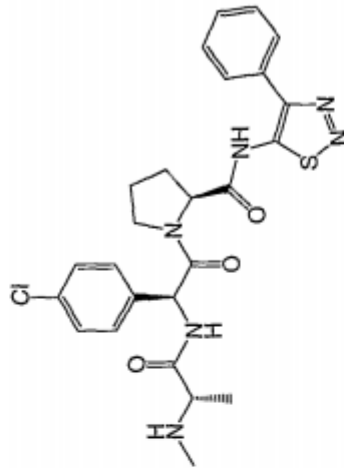


39

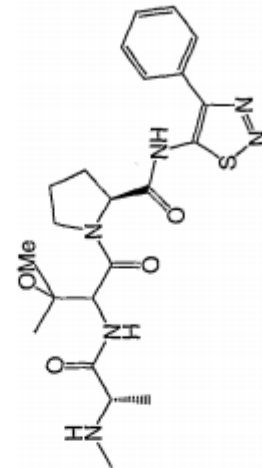
(Continuación)



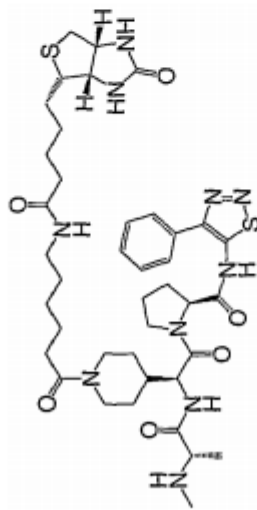
42



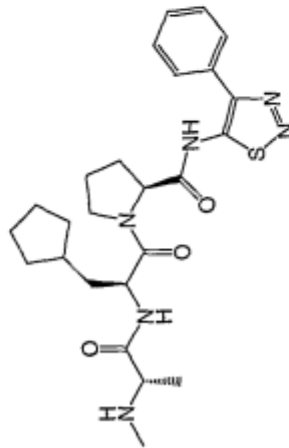
44



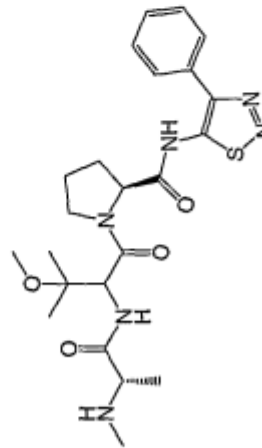
46



41

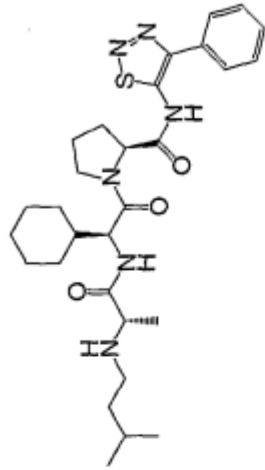


43

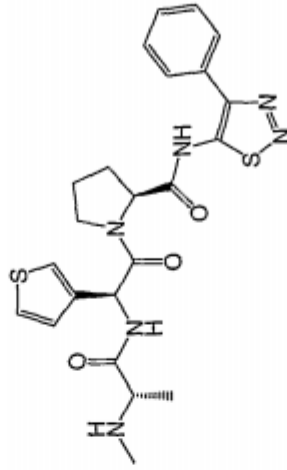


45

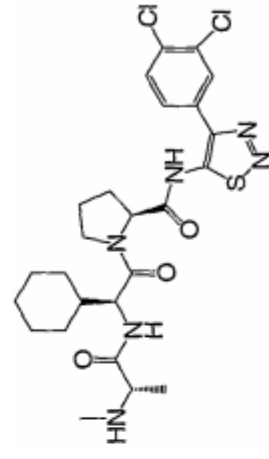
(Continuación)



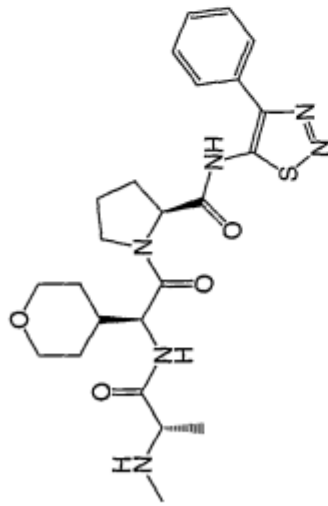
48



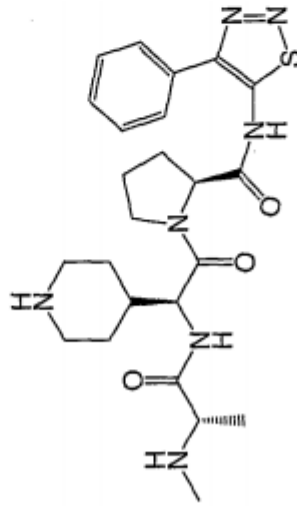
50



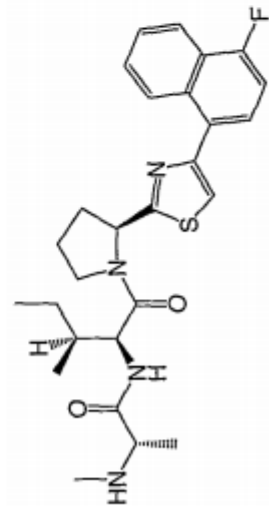
52



47

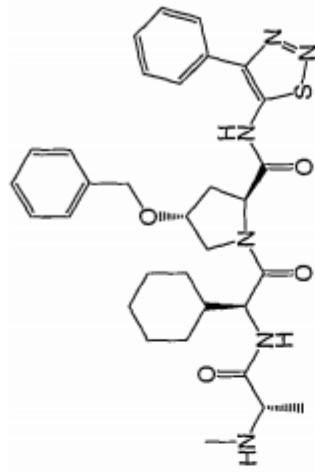


49

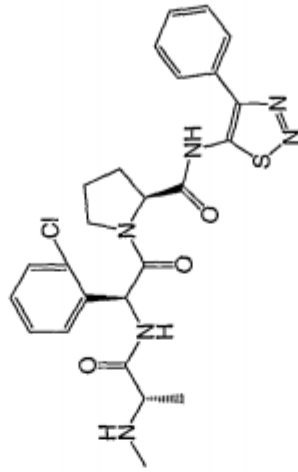


51

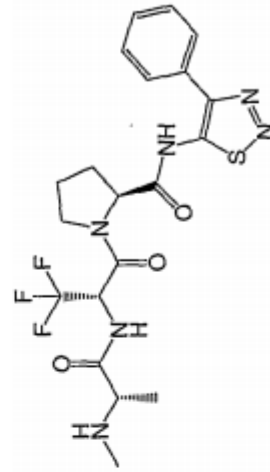
(Continuación)



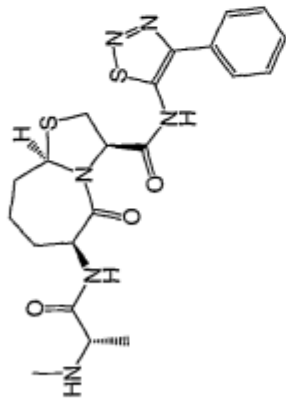
54



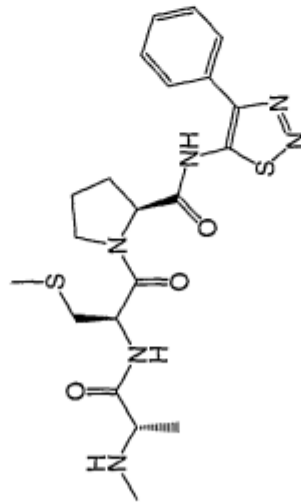
56



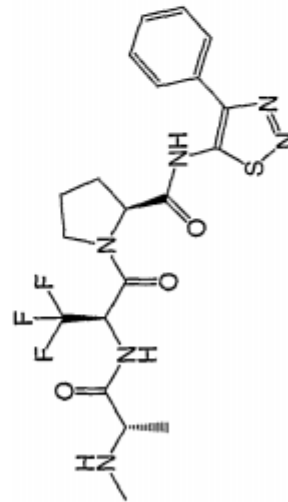
58



53

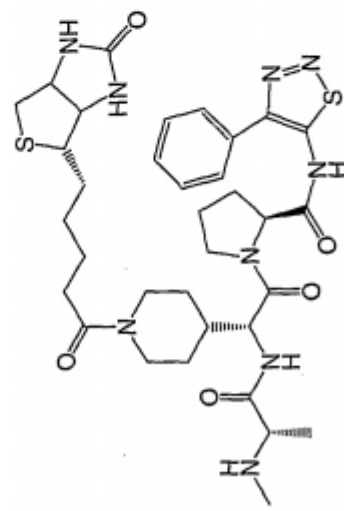
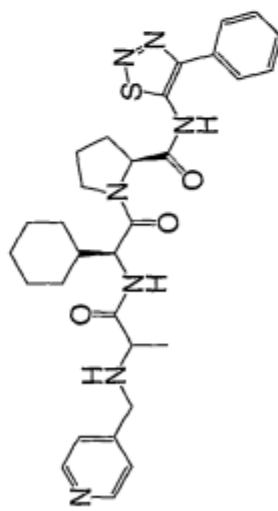
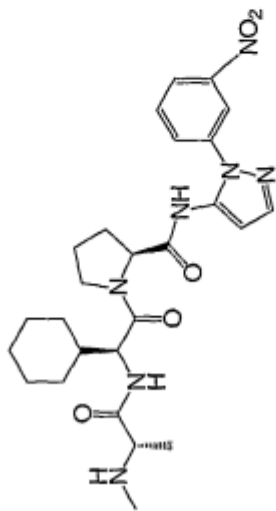
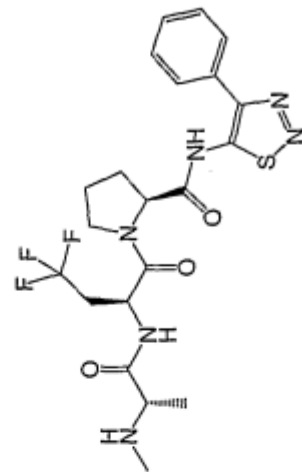
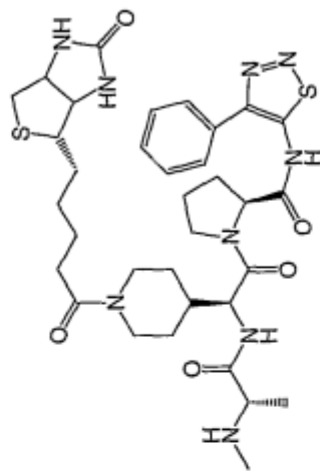
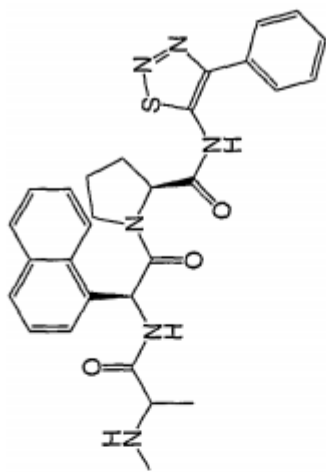


55



57

(Continuación)



60

62

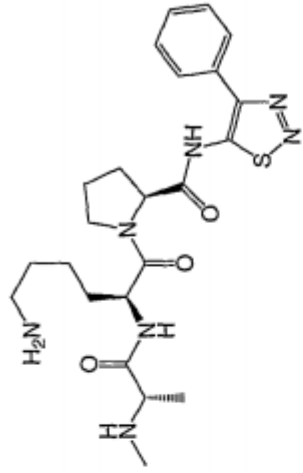
64

59

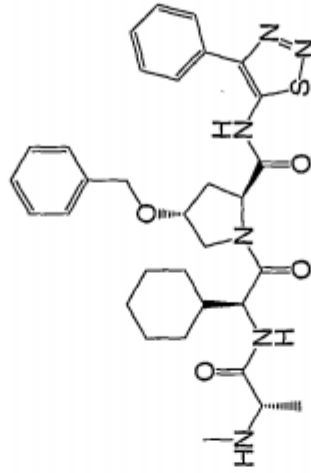
61

63

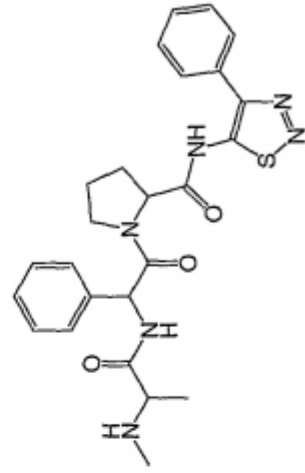
(Continuación)



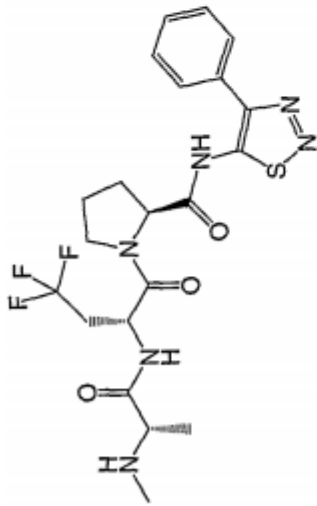
66



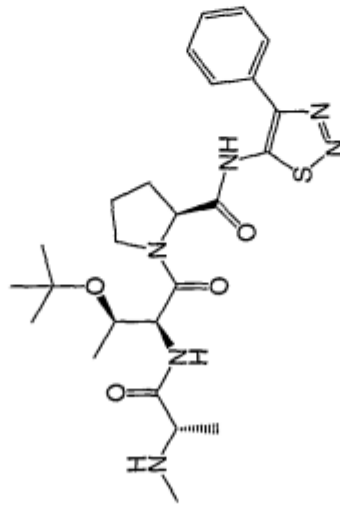
68



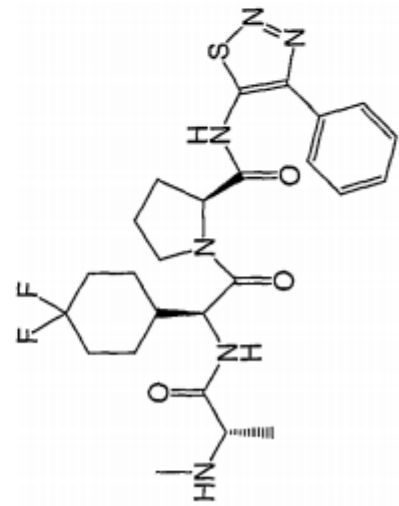
70



65



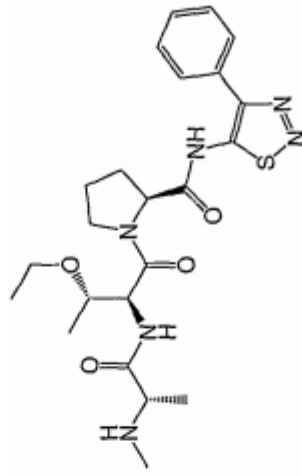
67



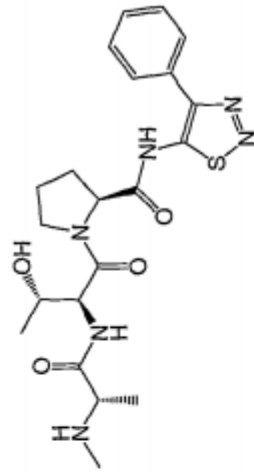
69



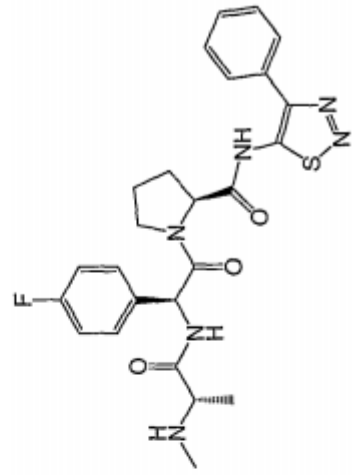
(Continuación)



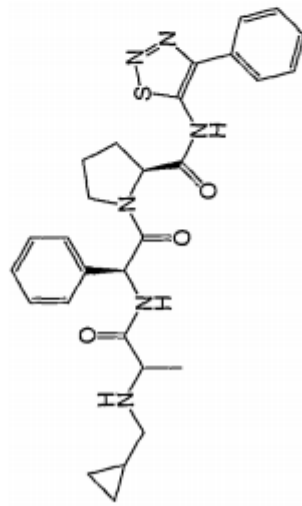
72



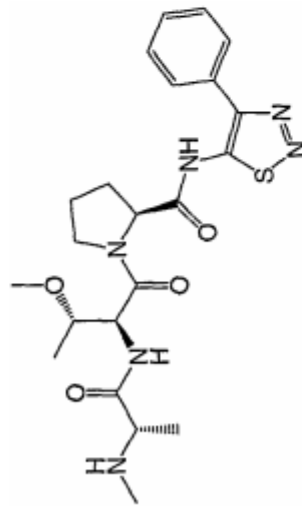
74



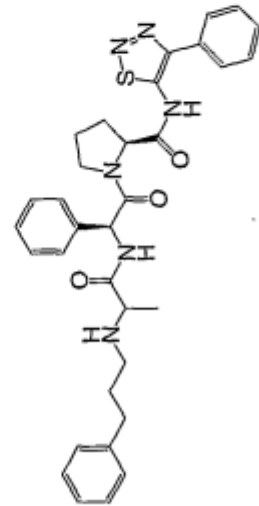
76



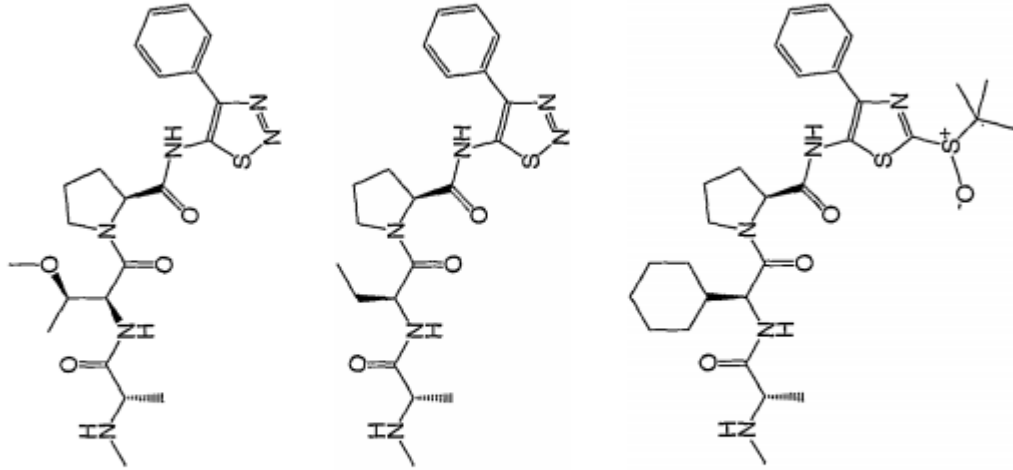
71



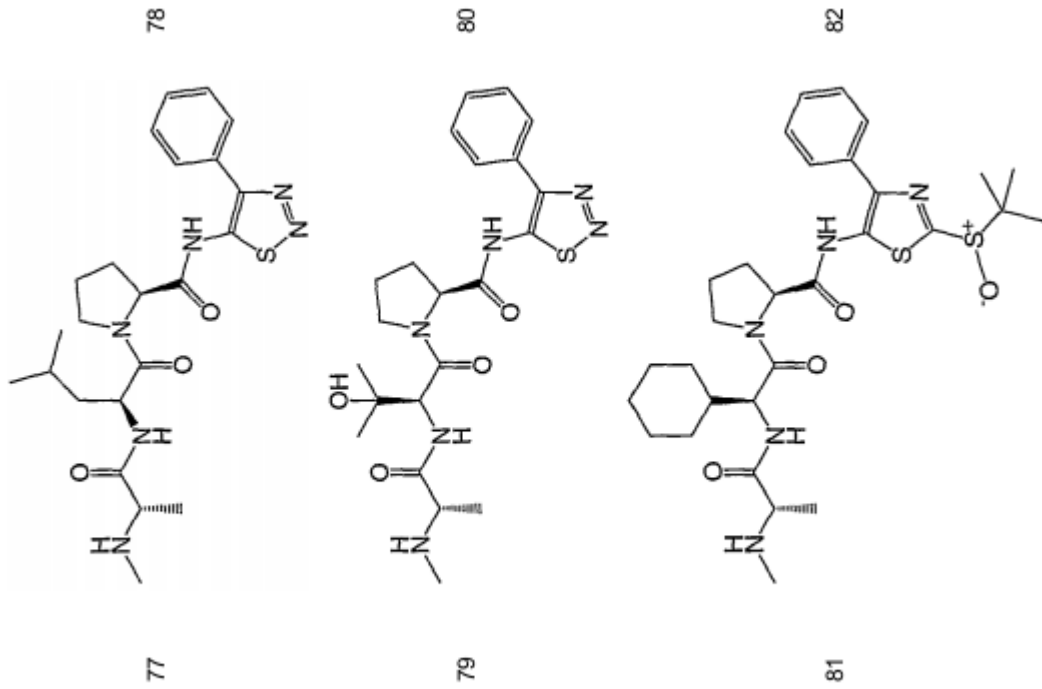
73



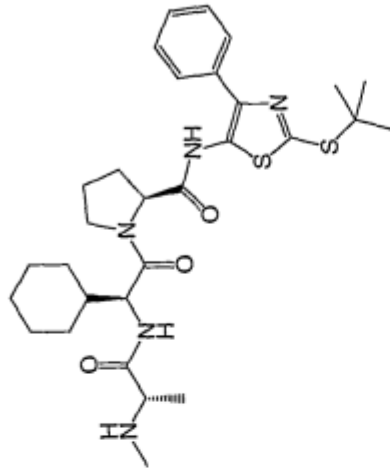
75



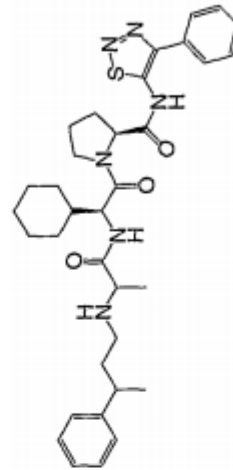
(Continuación)



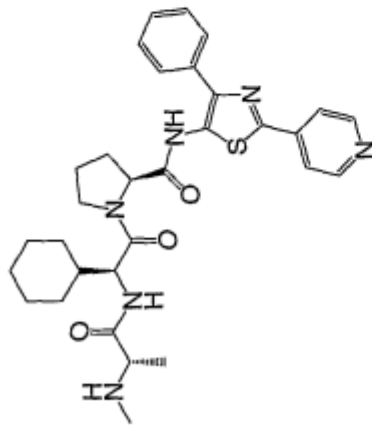
(Continuación)



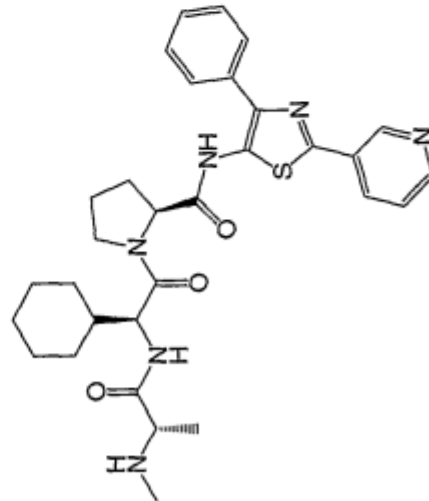
84



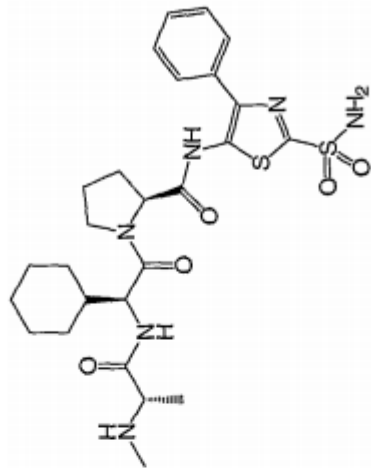
86



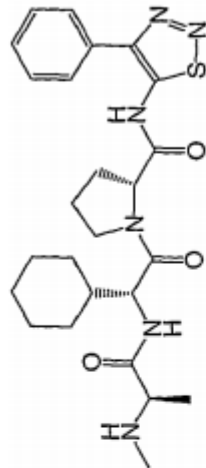
83



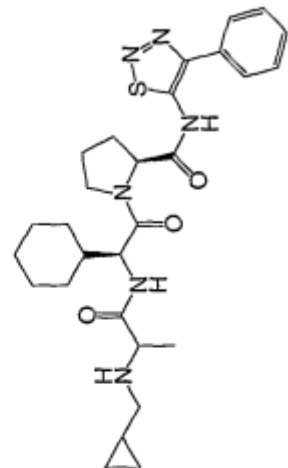
85



88

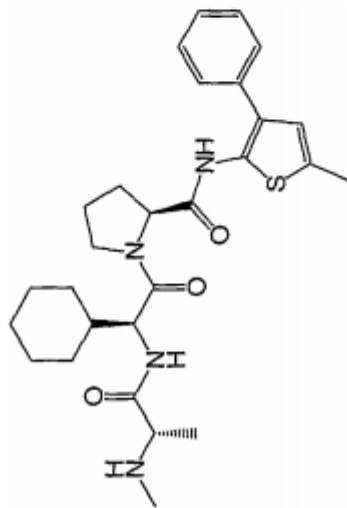


90

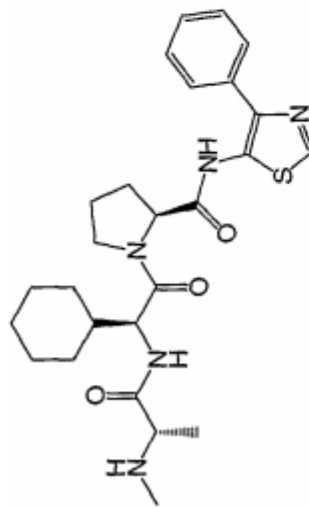


92

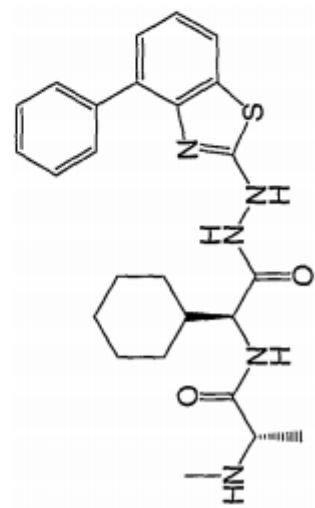
(Continuación)



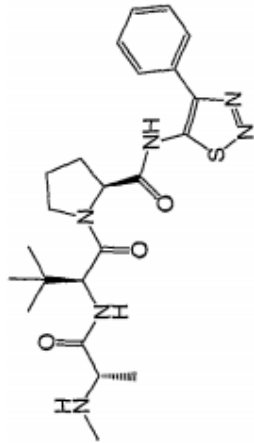
87



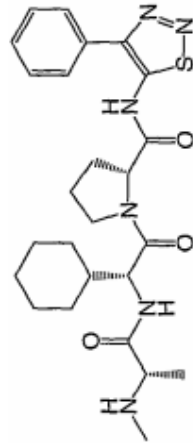
89



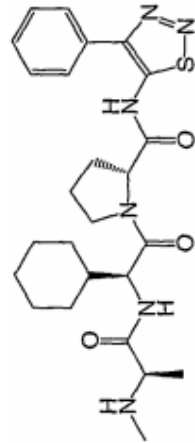
91



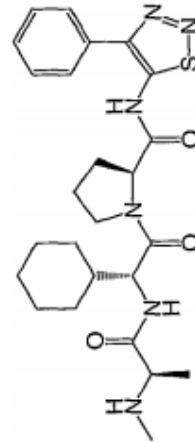
94



96

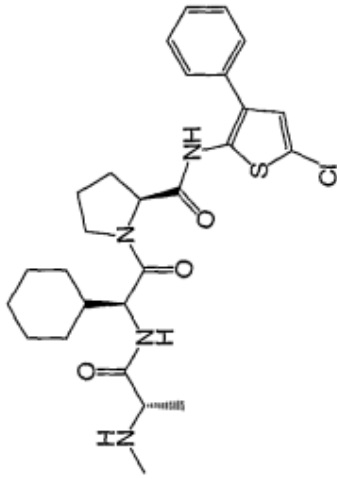


98

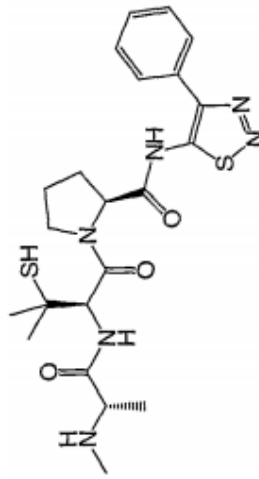


100

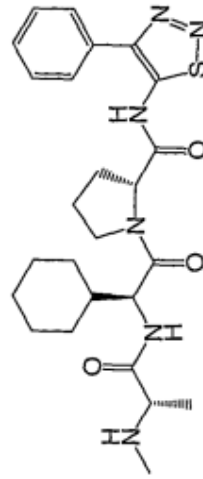
(Continuación)



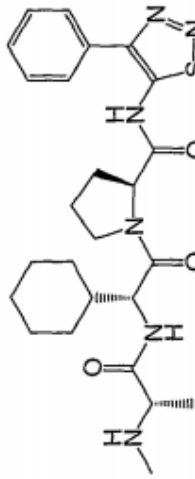
93



95

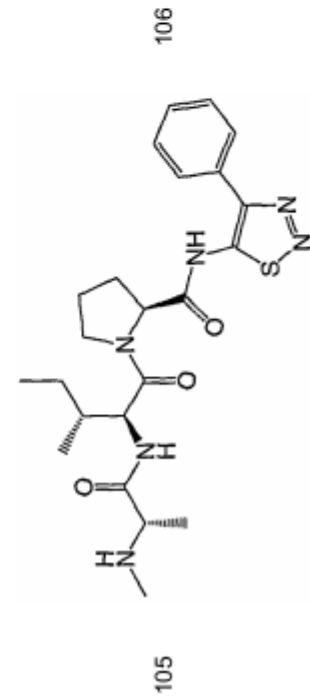
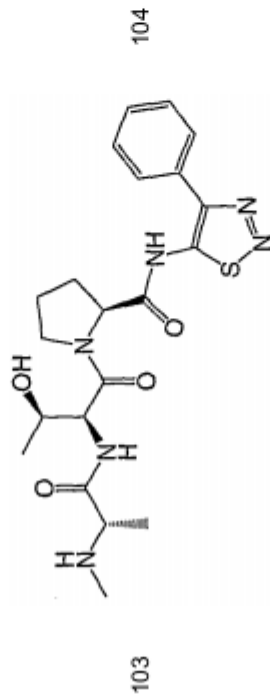
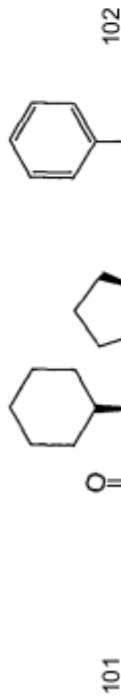
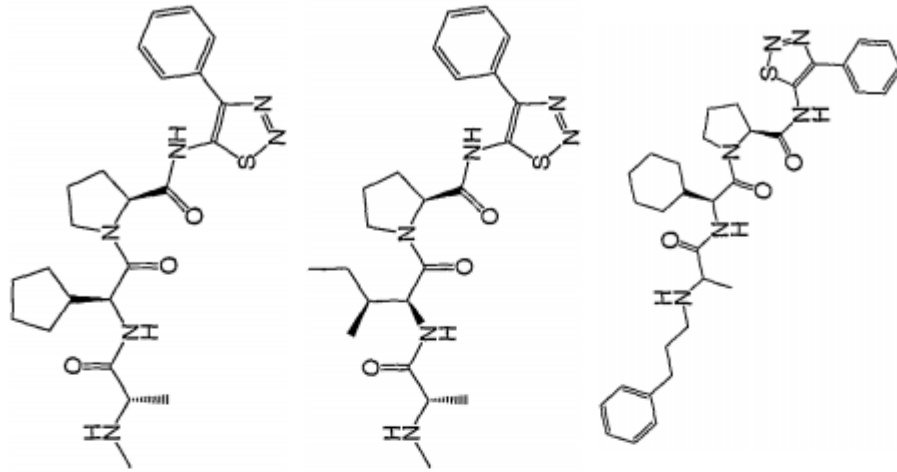


97

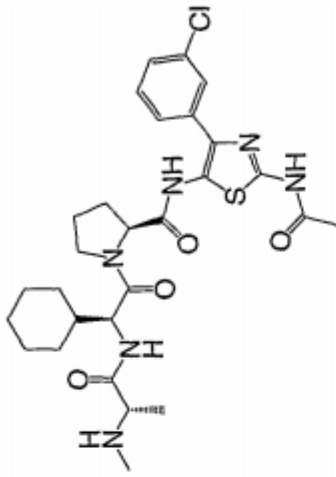


99

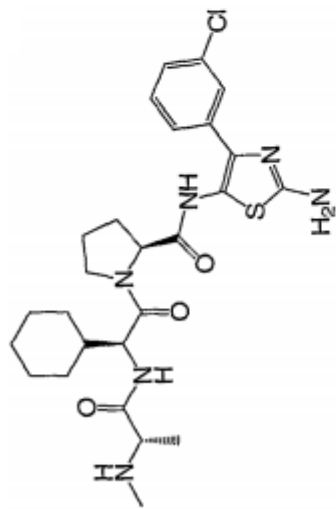
(Continuación)



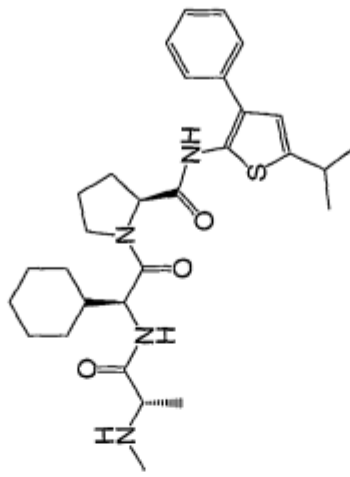
(Continuación)



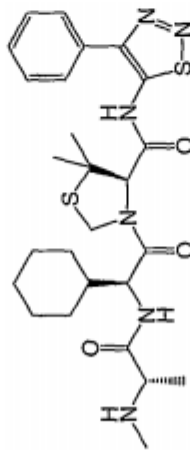
108



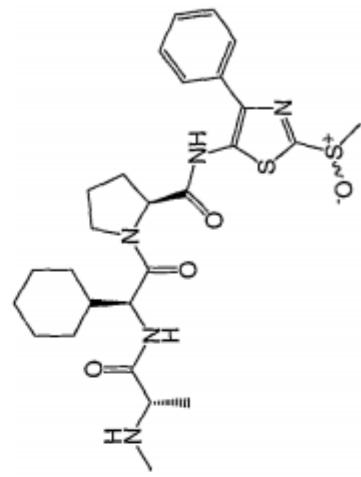
107



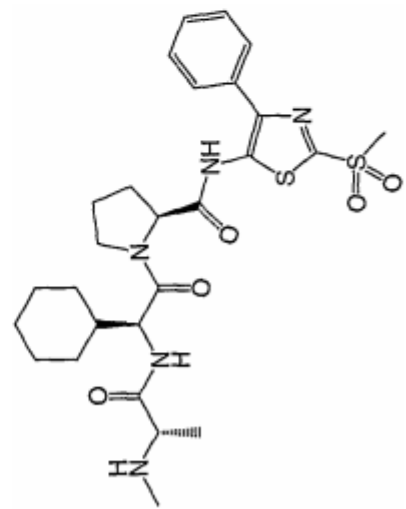
110



109

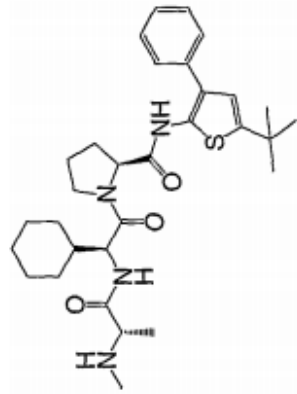


112

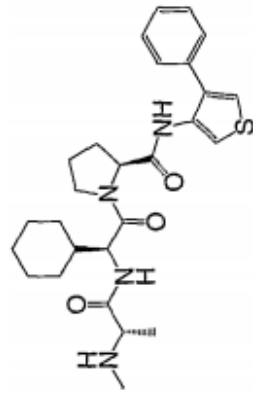


111

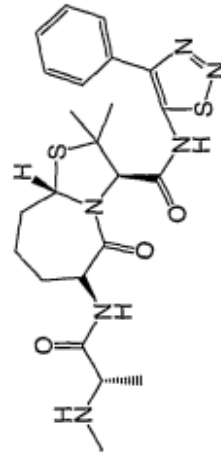
(Continuación)



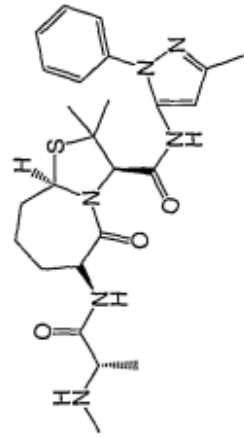
114



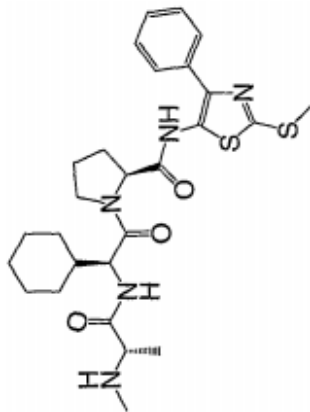
116



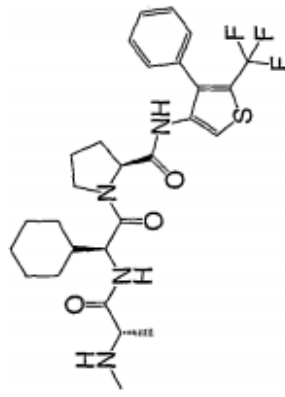
118



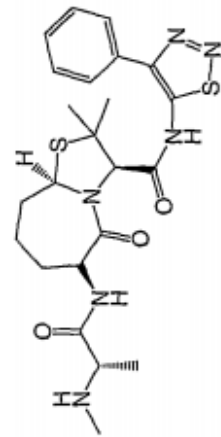
120



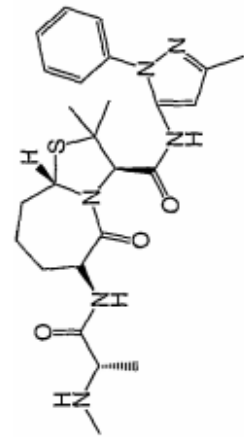
113



115

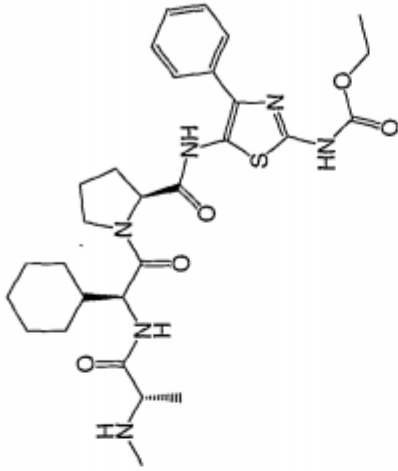


117

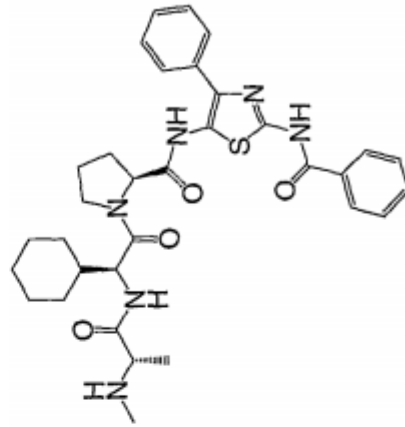


119



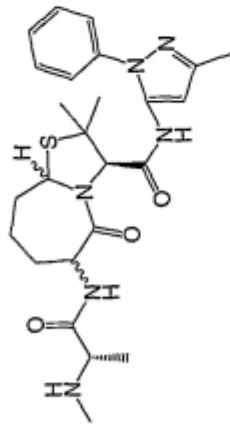


122

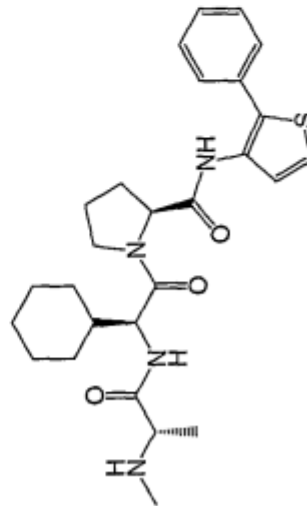


124

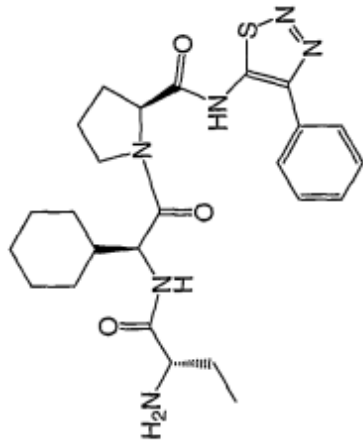
(Continuación)



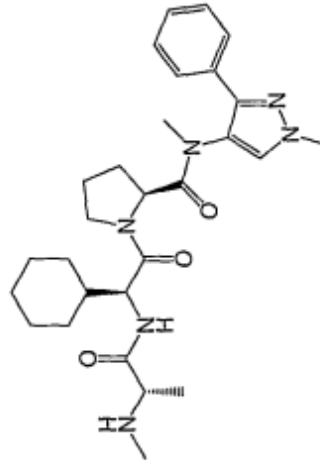
121



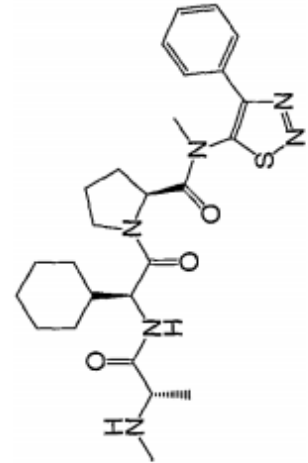
123



126

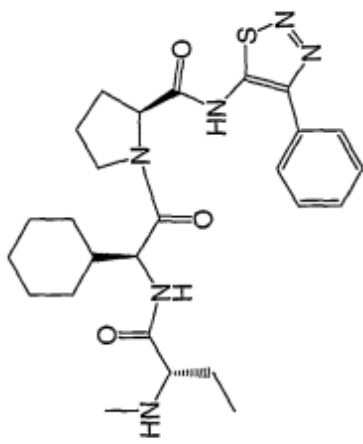


128

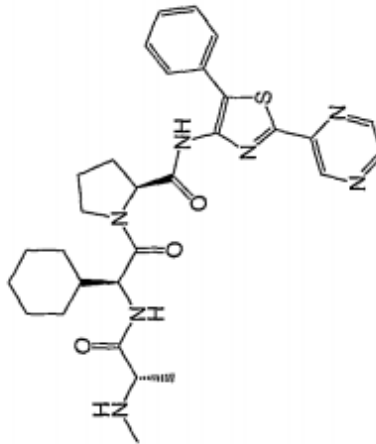


130

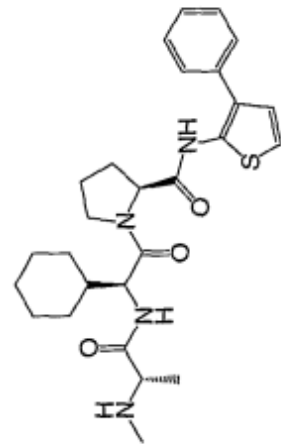
(Continuación)



125

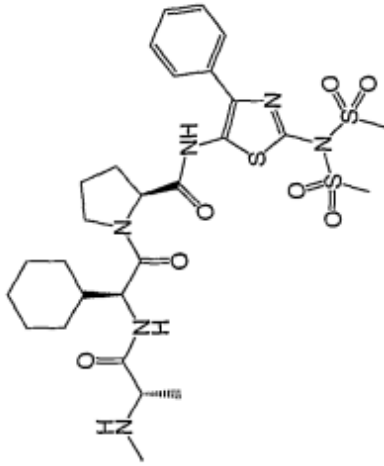


127

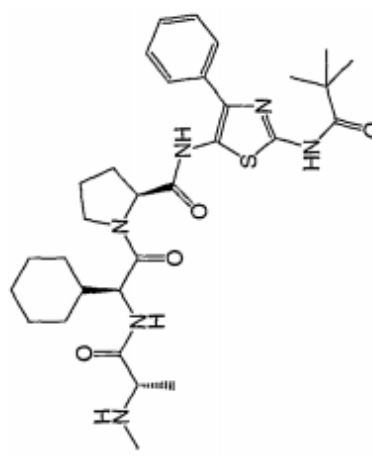


129

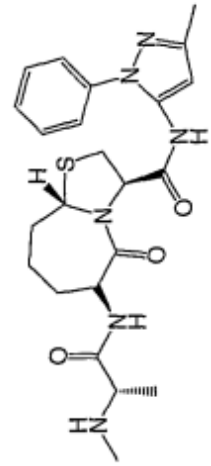
(Continuación)



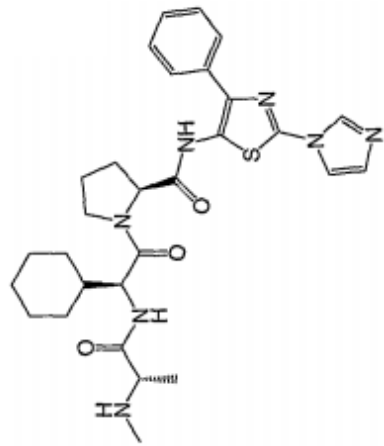
132



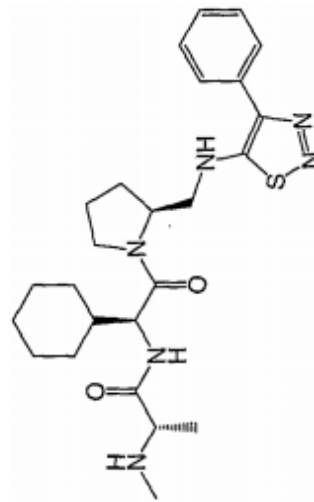
134



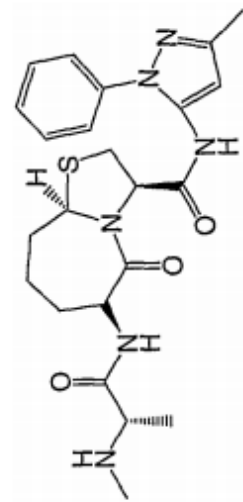
136



131

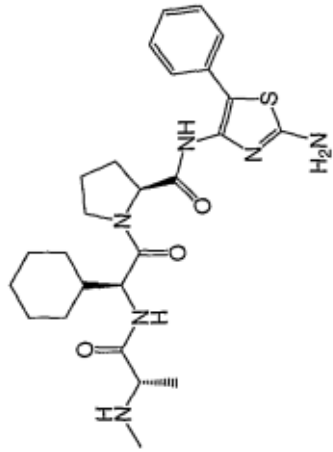


133

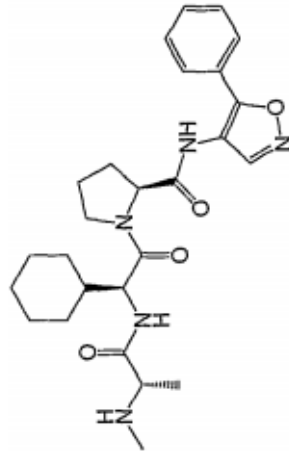


135

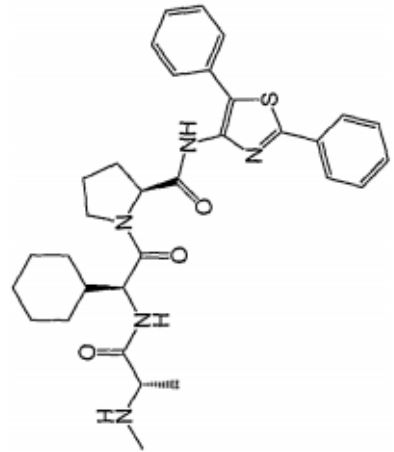
(Continuación)



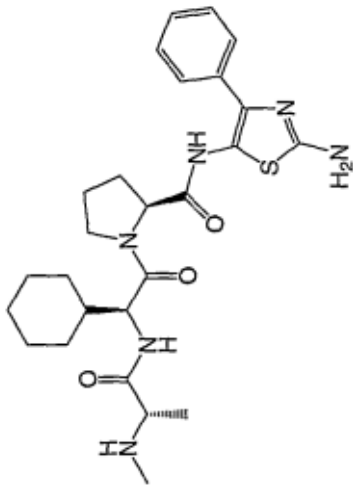
138



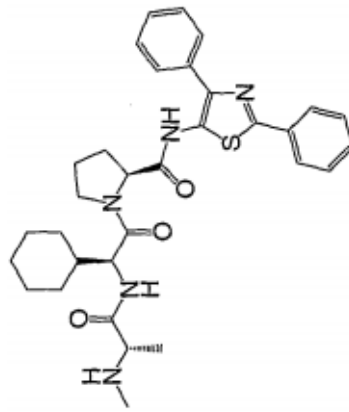
140



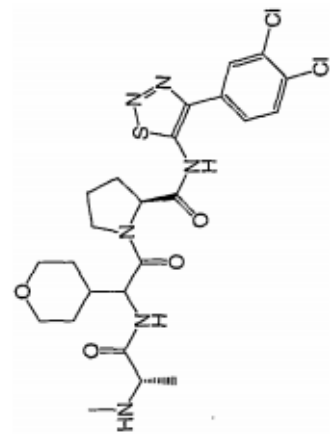
142



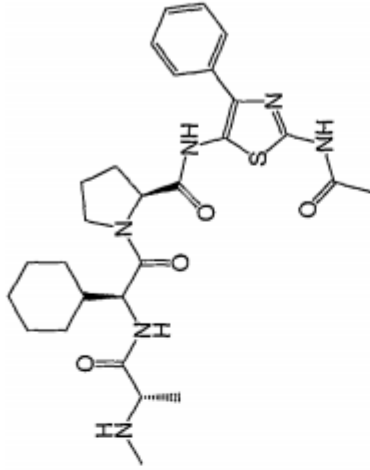
137



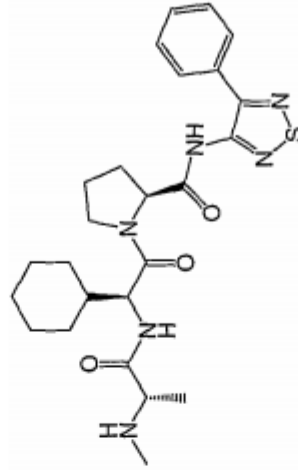
139



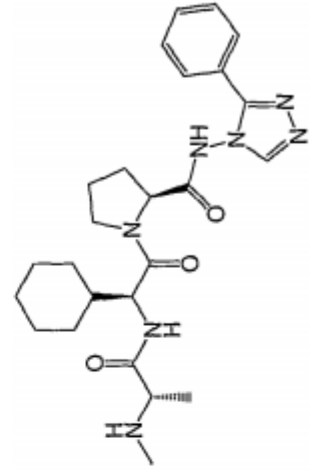
141



144

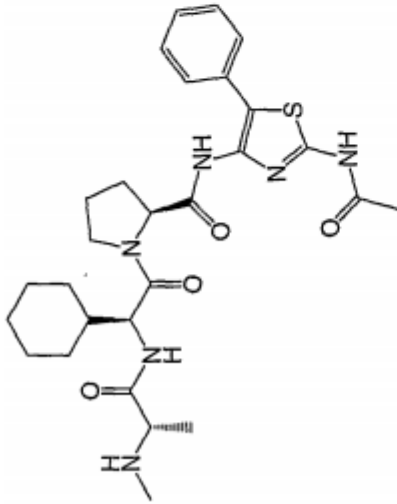


146

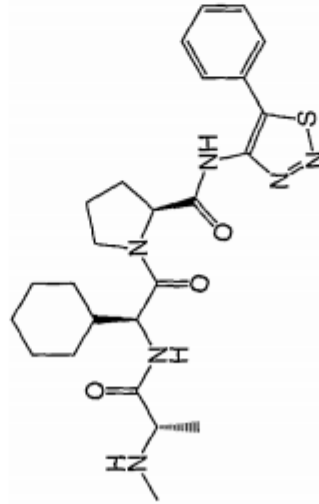


148

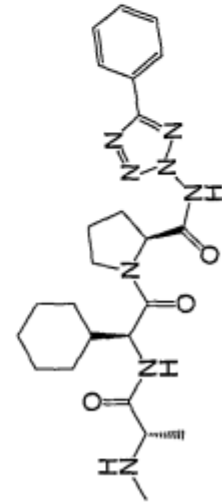
(Continuación)



143

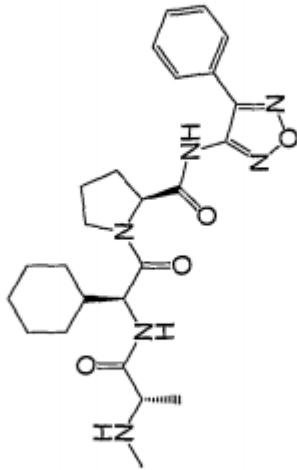


145

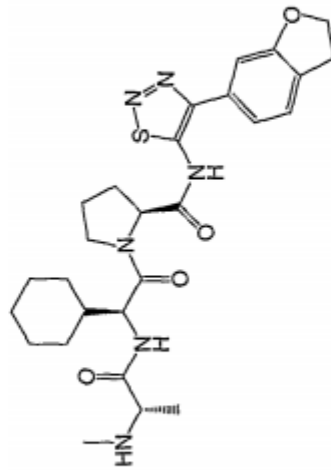


147

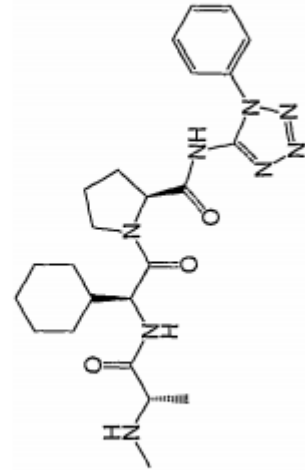
(Continuación)



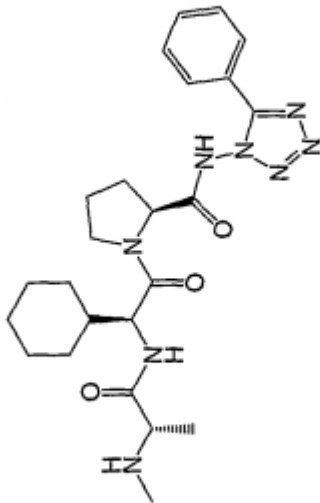
150



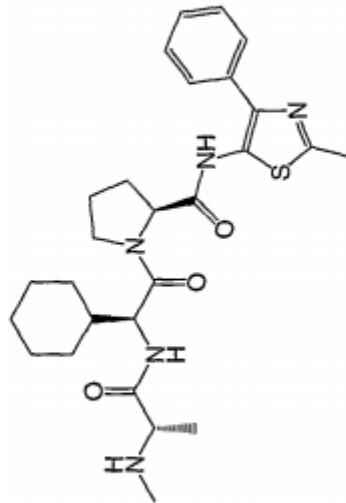
152



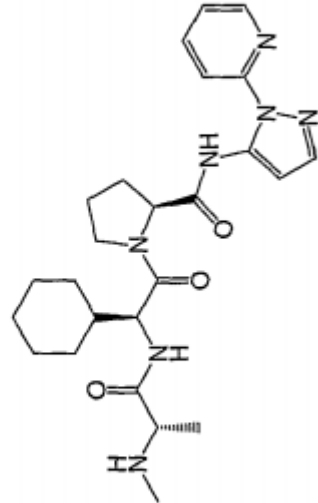
154



149

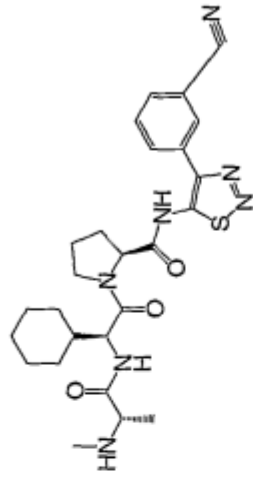


151

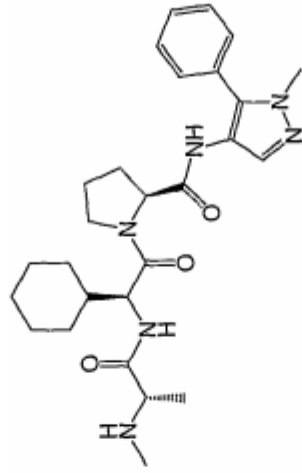


153

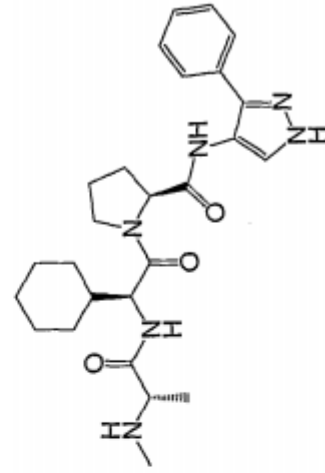
(Continuación)



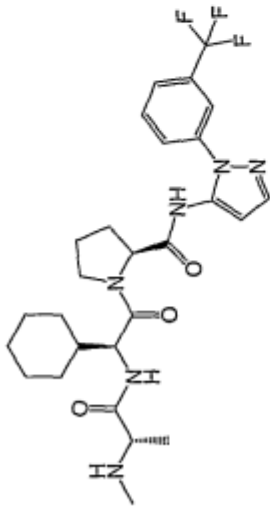
156



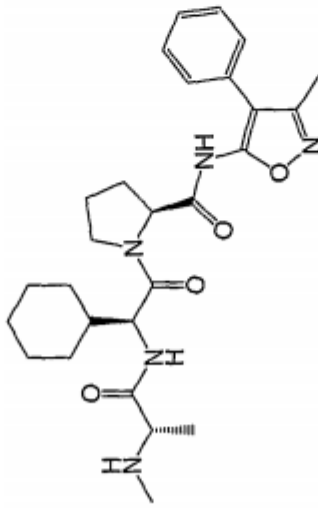
158



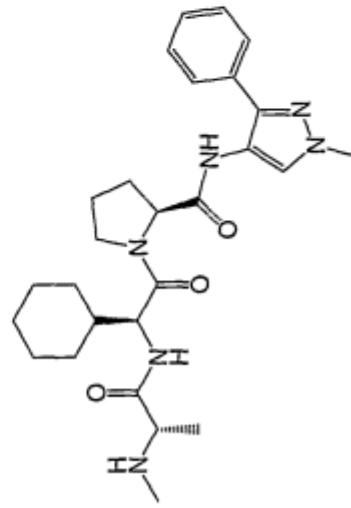
160



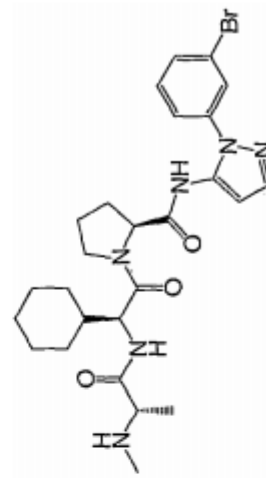
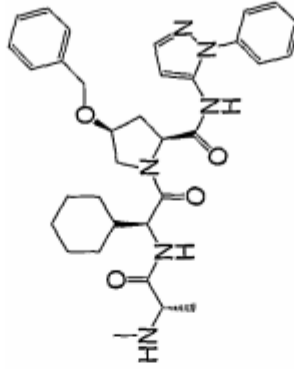
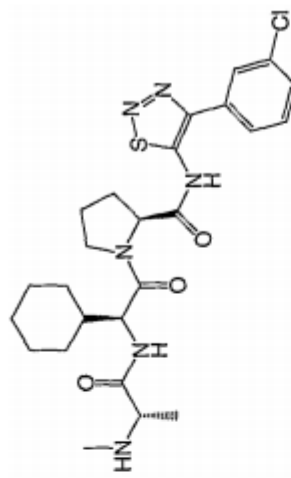
155



157



159

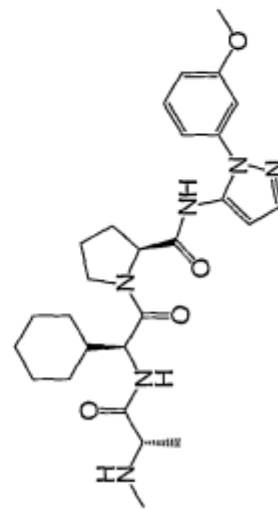
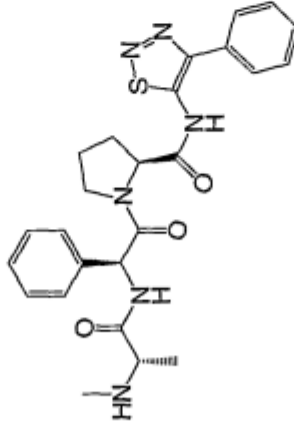
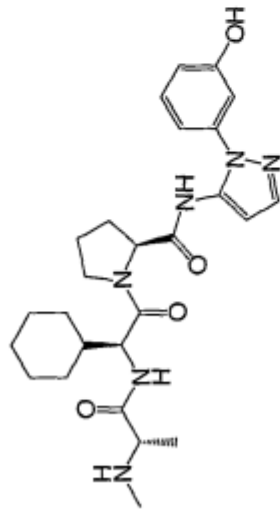


(Continuación)

162

164

166



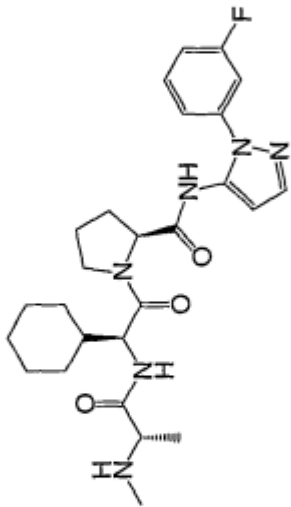
161

163

165



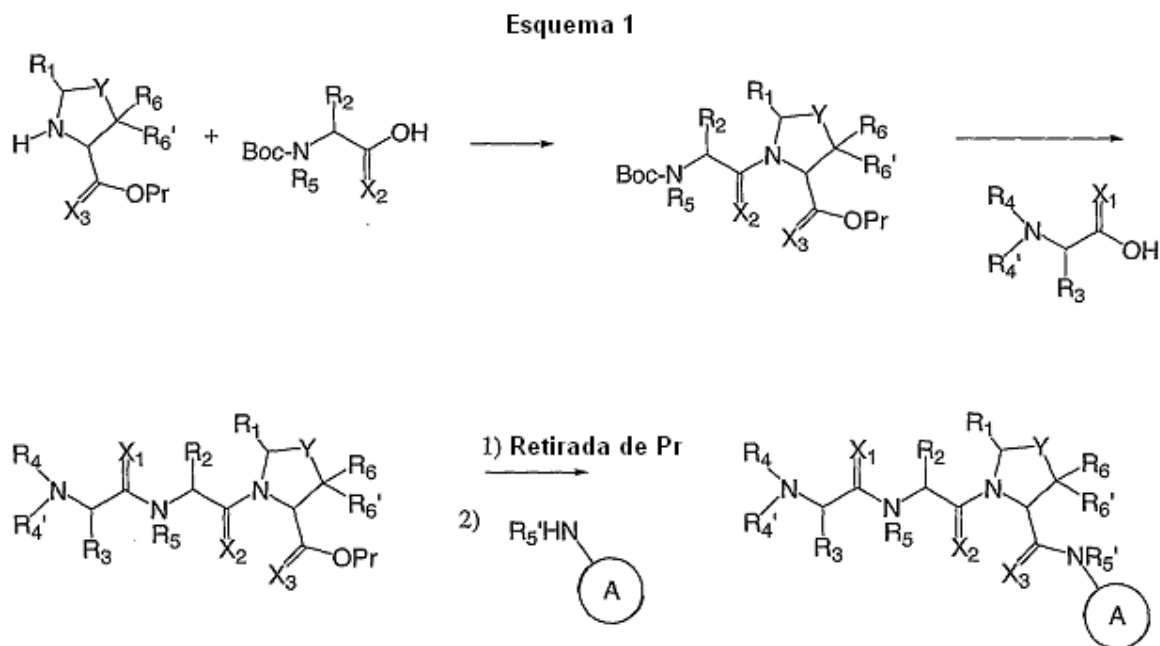
(Continuación)



167

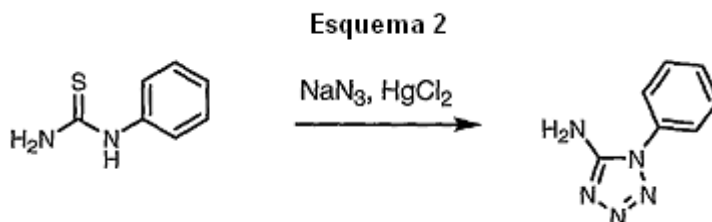
## SÍNTESIS

Los compuestos de la invención se preparan usando técnicas convencionales de síntesis orgánica a partir de materiales de partida y reactivos disponibles en el mercado. Se observará que los procedimientos de síntesis usados en la preparación de los compuestos de la invención dependerán de los sustituyentes en particular presentes en un compuesto y que diversas protecciones y desprotecciones pueden ser necesarias tal como es convencional en la síntesis orgánica. En un esquema de síntesis general, los compuestos de la invención se pueden preparar usando técnicas habituales de química de péptidos por acoplamiento de los análogos del resto de aminoácido con procedimientos habituales de acoplamiento de amidas. En el esquema 1, los análogos del resto de aminoácido protegido con amina se acoplan y se desprotegen secuencialmente para dar los compuestos finales.



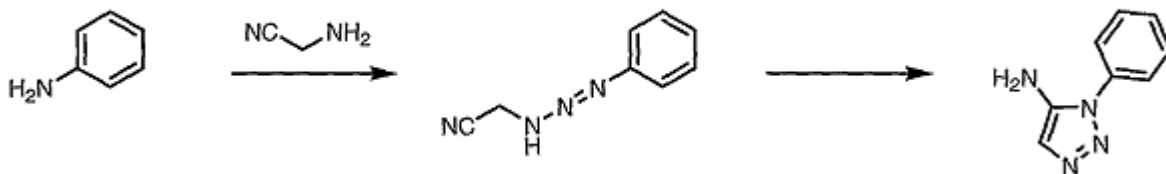
Se observará que los análogos de aminoácido se pueden acoplar en cualquier orden y se pueden preparar usando un soporte de fase sólida que es de rutina en la técnica.

El anillo A sustituido con amina que sirve como un compuesto intermedio para la preparación de los compuestos de la invención está disponible en el mercado o también se prepara a partir de reactivos disponibles en el mercado usando técnicas convencionales de química orgánica. Por ejemplo, se pueden preparar 1-Aril-5-aminotetrazoles, tales como fenil-5-aminotetrazol, de acuerdo con el esquema 2 a partir de fenil tiourea disponible en el mercado por reacción con azida sódica y cloruro de mercurio.



Se pueden preparar 3-aryl-5-amino-1,2,3-triazoles, tales como 3-Fenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilamina, de acuerdo con los procedimientos que se describen en J. Org. Chem, 1981, 46: 856-9 y se ilustran en el esquema 3 que sigue a continuación por reacción de fenilamina con aminoacetronitrilo.

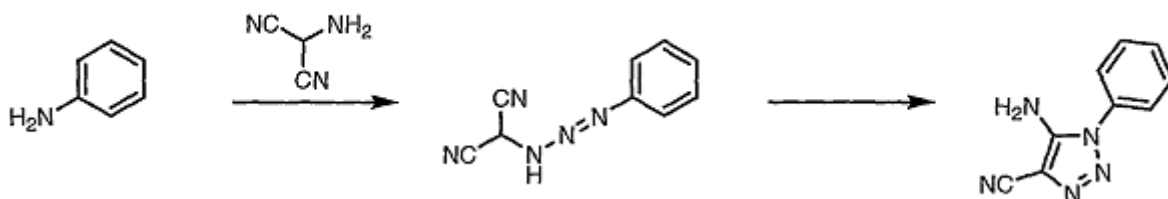
Esquema 3



Del mismo modo, se puede preparar 5-amino-1-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonitrilo por reacción de fenilamina con 2-amino-malononitrilo tal como se ilustra en el esquema 4.

5

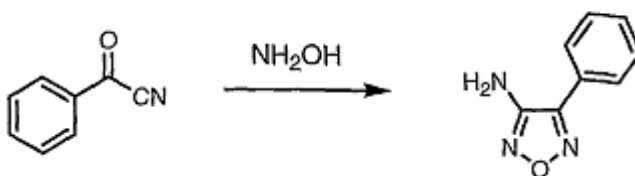
Esquema 4



Se pueden preparar 4-aryl-5-amino-1,2,5-oxadiazoles, tales como 4-fenil-furazan-3-ilamina, de acuerdo con los procedimientos se describen en Lakhani *et al.*, (Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry (1987), 26B (7), 690-2) y se ilustra en el Esquema 5 por reacción de cianuro de benzoilo con hidroxilamina.

10

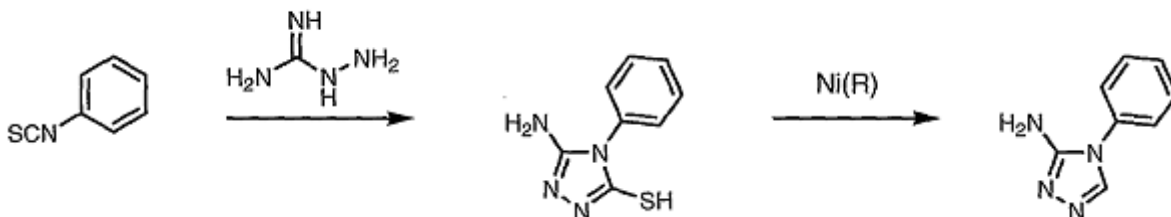
Esquema 5



15

Se pueden preparar 4-aryl-3-amino-1,2,4-triazoles, tales como 4-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilamina, por reacción de de feniloisotiocianato con hidrazinacarboximidamida para dar 5-amino-4-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol en el que el grupo tiol se puede retirar con catalizador de níquel Raney tal como se ilustra en el esquema 6.

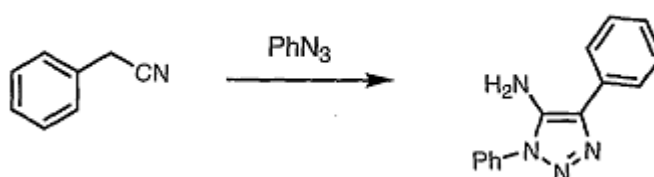
Esquema 6



20

Se pueden preparar 4-aryl-5-amino-1,2,3-triazoles tales como 3,5-difenil-3H-[1,2,3]triazol-4-ilamina de acuerdo con los procedimientos que se describen en J. Org. Chem., 1990, 55:3 351-62 y se ilustran en el esquema 7, por reacción de bencenoacetonitrilo con azido-benceno (o como alternativa con trimetilsililazida, TMS-N<sub>3</sub>).

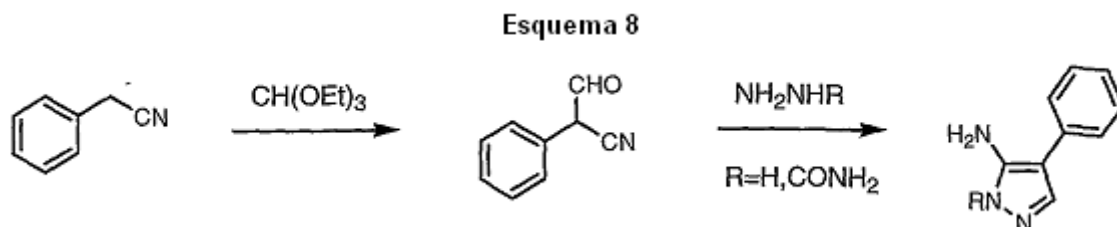
Esquema 7



25

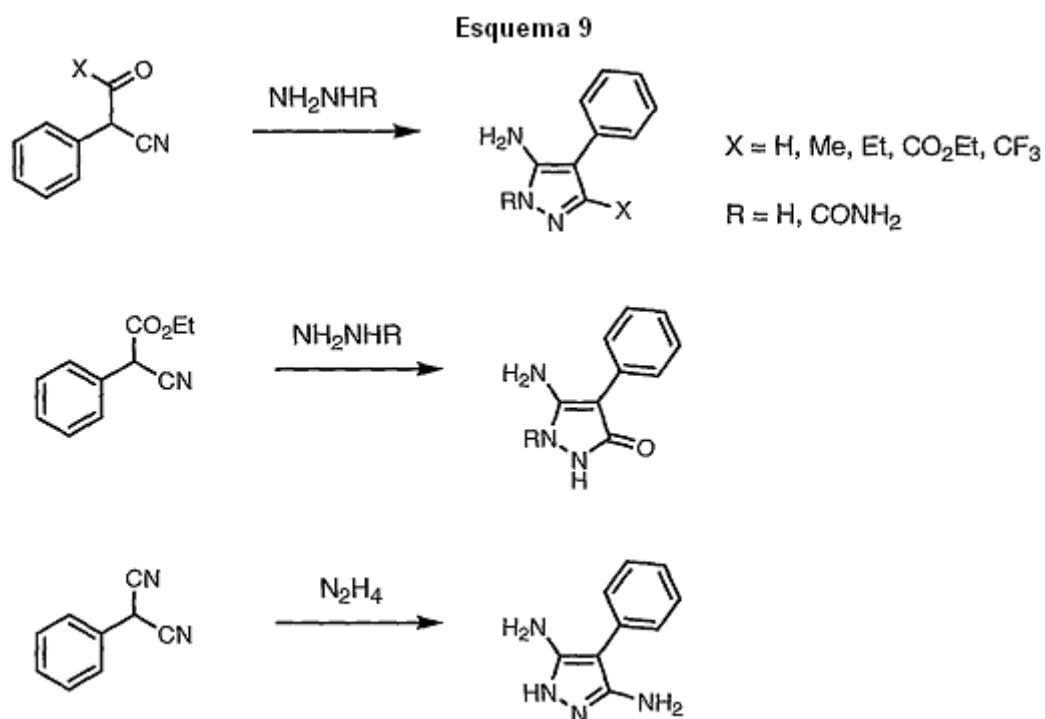
Se pueden preparar 4-aryl-3-aminopirazoles tales como 4-fenil-2H-pirazol-3-ilamina de acuerdo con los procedimientos que se describen en la patente EP269.859 y se ilustran en el esquema 8, por reacción de bencenoacetonitrilo con éster de trietilo del ácido ortofórmico para dar 3-oxo-2-fenil-propionitrilo que se hace reaccionar con hidrazina.

5



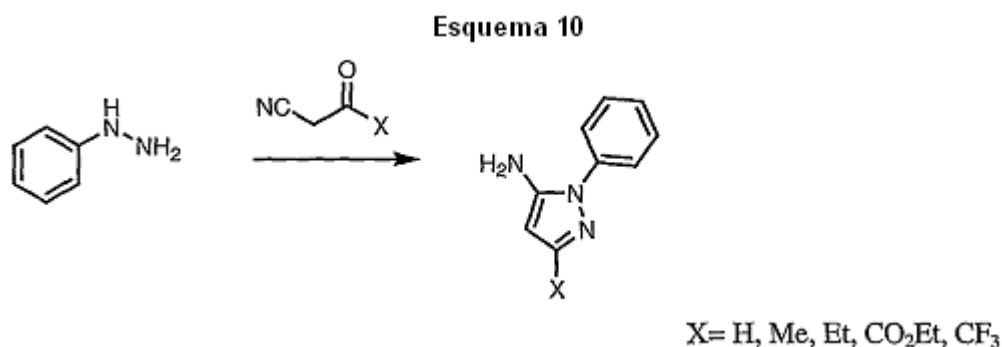
Se pueden usar diversas hidrazinas y derivados de bencenoacetonitrilo para preparar 4-aryl-3-aminopirazoles sustituidos tal como se ilustra en el esquema 9.

10



Se pueden preparar 1-aryl-5-aminopirazoles tales como 2-fenil-2H-pirazol-3-ilamina por reacción de fenilhidrazina con 3-oxo-propionitrilo. Se pueden usar diversos nitrilos para introducir una sustitución en la posición 3 del anillo de pirazol tal como se ilustra en el esquema 10.

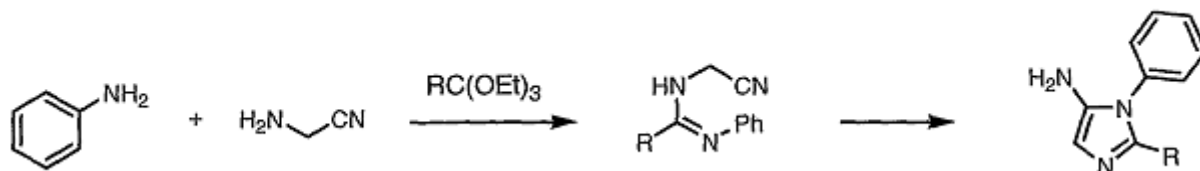
15



Se pueden preparar 3-aril-4-aminoimidazoles tales como 3-fenil-3H-imidazol-4-ilamina por reacción de fenilamina con aminoacetonitrilo y éster de trietilo del ácido ortofórmico tal como se ilustra en el esquema 11. La sustitución en la posición 2 del imidazol se puede introducir usando análogos del éster de trietilo del ácido ortofórmico tal como sigue a continuación.

5

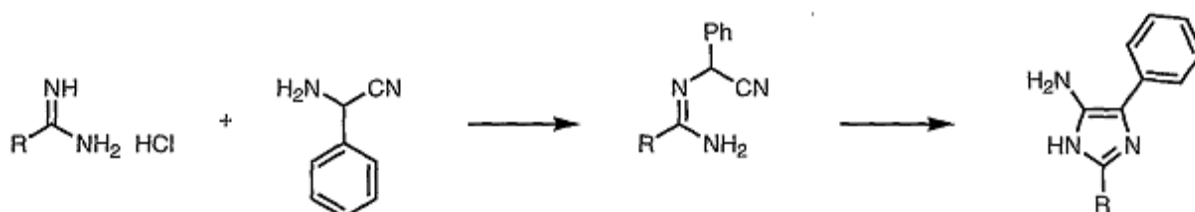
Esquema 11



Se pueden preparar 5-aril-4-aminoimidazoles tales como 5-fenil-3H-imidazol-4-ilamina por reacción de formamidina con aminofenilacetnitrilo tal como se ilustra en el esquema 12. La sustitución en la posición 2 del anillo de imidazol se puede introducir usando análogos de la formamidina.

10

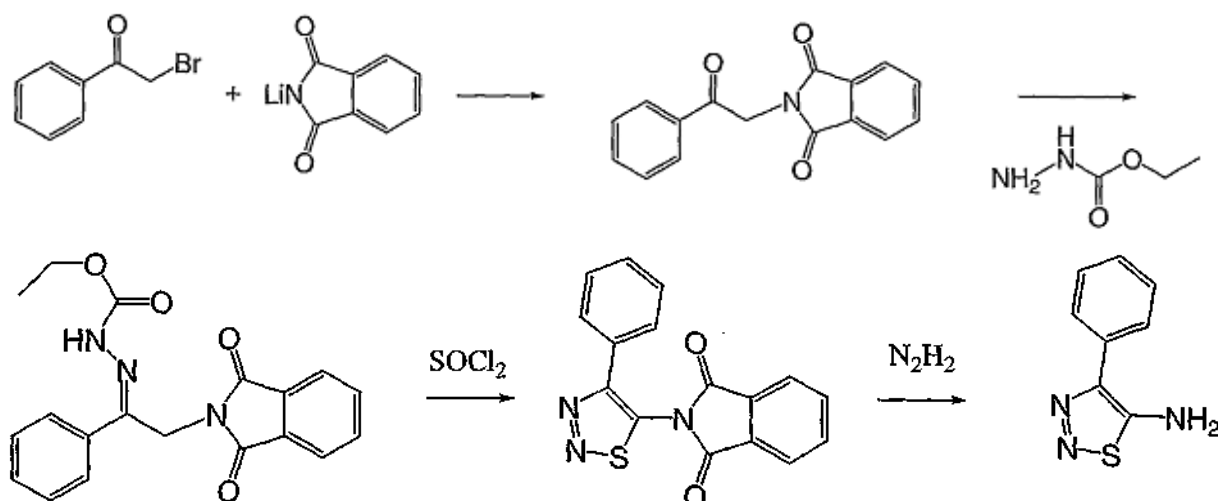
Esquema 12



Se pueden preparar 4-aril-[1,2,3]tiadiazol-5-ilaminas tales como 4-fenil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilamina mediante el procedimiento que se ilustra en el esquema 13. 2-Bromo-1-fenil-etanona se hace reaccionar con ftalimida de litio y el producto de sustitución se hace reaccionar con éster de etilo de carboxilato de hidrazina. El éster de etilo de carboxilato de hidrazina resultante se cicla para formar un tiadiazol por reacción de con cloruro de tionilo seguido de retirada del grupo ftalimida con hidrazina.

15

Esquema 13

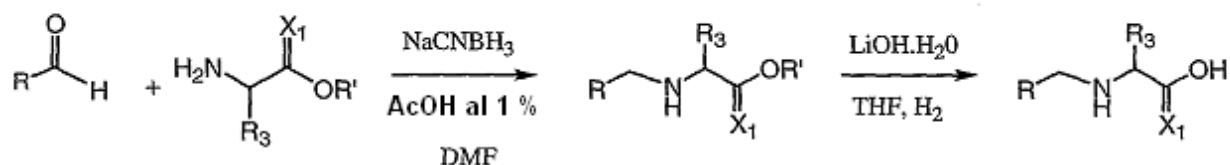


20

Se pueden preparar compuestos de la invención en los que  $R_4$  o  $R_4'$  son distintos de H de acuerdo con técnicas convencionales de química orgánica, por ejemplo por aminación reductora en las que un análogo de resto de aminoácido de partida, por ejemplo  $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{R}_3)\text{-C}(\text{O})\text{-OH}$  se hace reaccionar con un aldehído o cetona adecuados para dar los sustituyentes  $R_4$  y  $R_4'$  deseados. Véase el esquema 14. El compuesto intermedio de aminoácido sustituido con  $R_4/R_4'$  resultante se puede conjugar a continuación con el siguiente compuesto intermedio de aminoácido o el resto del compuesto usando procedimientos convencionales de acoplamiento de péptidos.

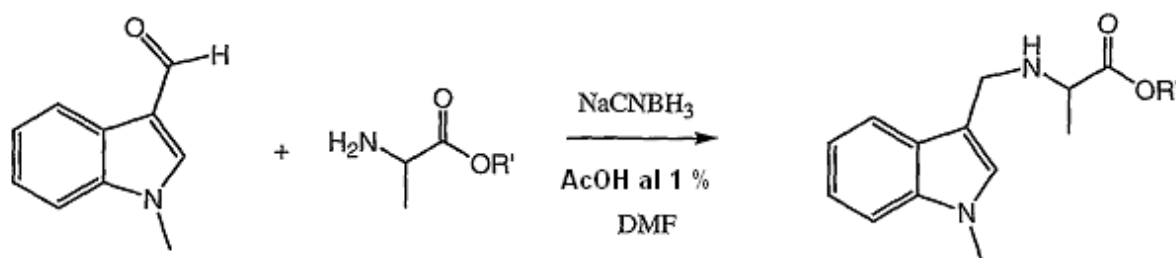
25

Esquema 14



5 En una realización en particular, se hace reaccionar alanina con 1-metilindol-2-carboxaldehído y se reduce con cianoborohidruro sódico disuelto en HOAc al 1 %/DMF patadas el resto de alanina N-sustituída que se puede usar en la preparación de compuestos de la invención. Véase el esquema 15.

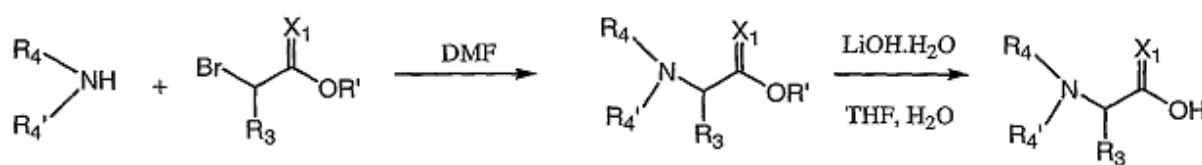
Esquema 15



10 Como alternativa, el procedimiento de aminación reductora para introducir sustituyentes  $R_4/R_4'$  es la etapa final de la preparación del compuesto.

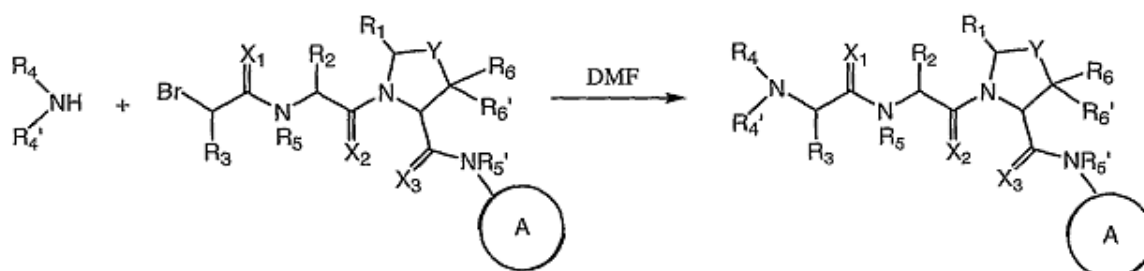
15 Cuando los compuestos de la invención incorporan sustituyentes  $R_4$  o  $R_4'$  distintos de H, también se pueden preparar por sustitución de un compuesto intermedio ácido adecuado que incorpora un grupo saliente con una amina deseada. Por ejemplo,  $\text{Br-CH}(R_3)\text{-C(O)-OH}$  está sustituido con una amina  $R_4\text{-NH}_2$  o  $R_4\text{-NH-}R_4'$  de acuerdo con el esquema 16.

Esquema 16

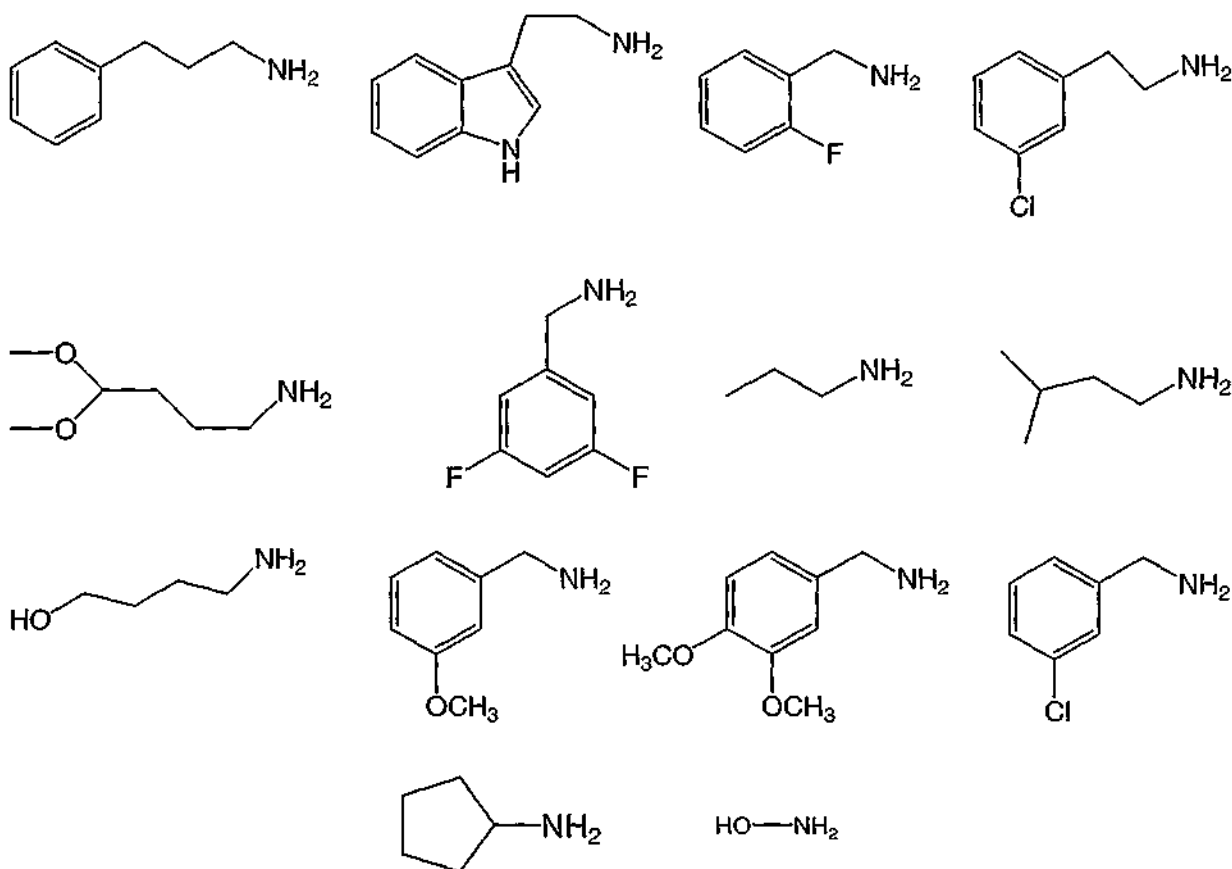


20 Como alternativa, la reacción de sustitución que introduce sustituyentes  $R_4$  o  $R_4'$  se puede realizar como una etapa final en la preparación del compuesto tal como se ilustra en el esquema 17.

Esquema 17



En una realización en particular, el ácido 2-bromopropiónico se hace reaccionar con las siguientes aminas disueltas en DMF y se burbujea hasta que la sustitución es completa para formar restos de alanina N-sustituída:

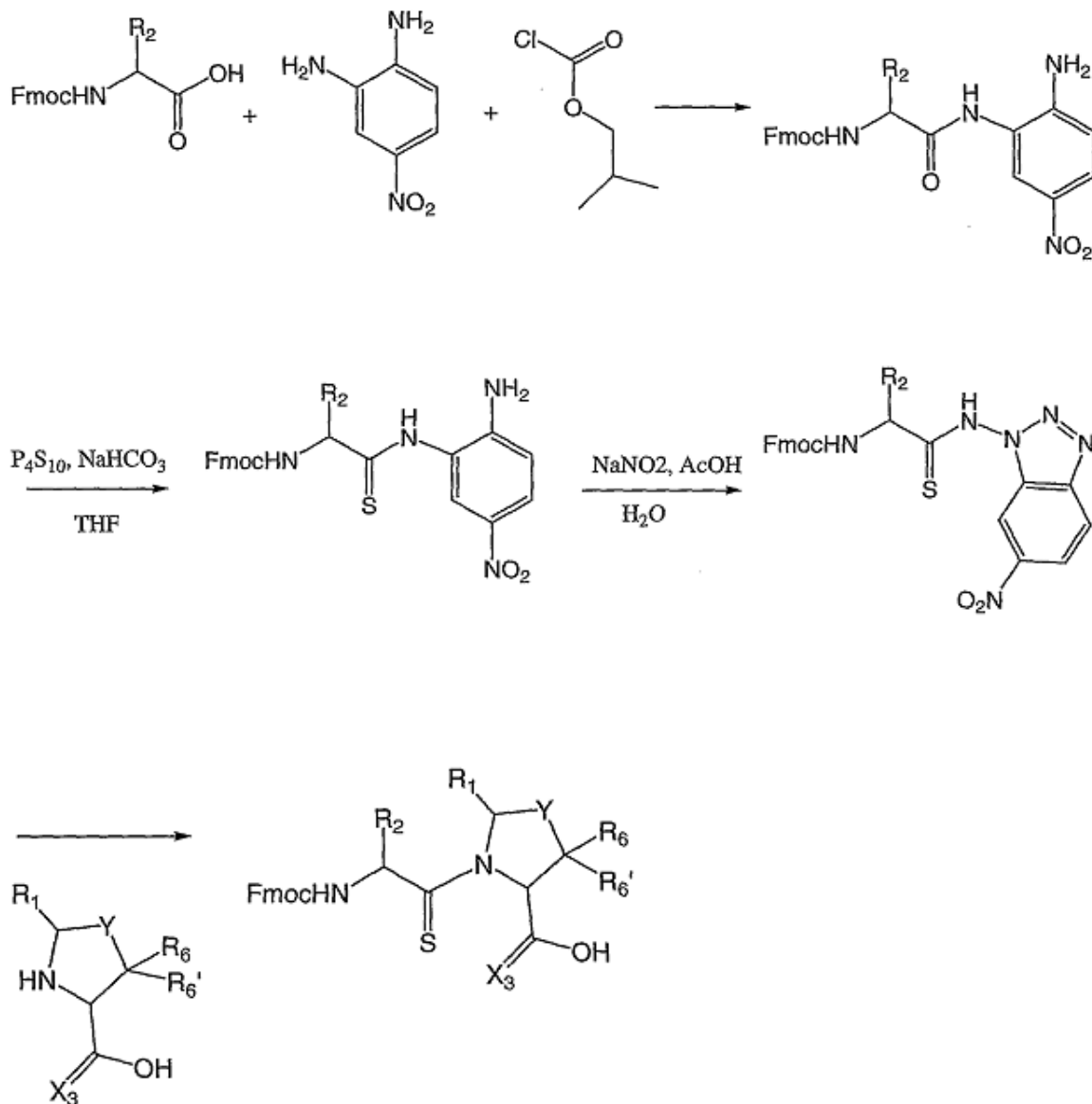


5

Los compuestos de la invención en los que uno cualquiera o más de  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son azufre, es decir, el compuesto incorpora una tioamida, se pueden preparar de acuerdo con técnicas establecidas de química orgánica. Por ejemplo, los compuestos en los que  $X_2$  es azufre se pueden preparar de acuerdo con el esquema 18 partiendo de un análogo de resto de aminoácido  $\text{NH}_2\text{-CH}(\text{R}_2)\text{-COOH}$  protegido con Fmoc que se disuelve en THF y se enfría a  $-25$  °C, con adición de DIPEA seguido de adición de cloroformiato de isobutilo. Después de 10 minutos, se añade la diamina, 4-nitrobenceno-1,2-diamina, y la mezcla de reacción se agita continuamente a  $-25$  °C durante 2 horas, a continuación a temperatura ambiente durante la noche. THF se retira al vacío y la mezcla se somete a continuación a cromatografía ultrarrápida usando EtOAc al 50 %/Hexano para proporcionar el producto. El derivado de Fmoc-alanina, pentasulfuro de fósforo y carbonato sódico se mezclan en THF y se agitan durante la noche. La solución se concentra y la cromatografía directa usando EtOAc al 80 %/Hexano proporciona la tioalanina activada. A continuación, la tioalanina activada y nitrito de sodio se mezclan en ácido acético y se diluye con  $\text{H}_2\text{O}$ . El precipitado resultante se filtra y se seca para proporcionar el producto. La tioalanina se acopla con un análogo de resto del aminoácido prolina protegido con OH por disolución de ambos en DMF. A continuación, el producto de tioamida se puede desproteger con PIP al 20 %/DMA durante 15 minutos y usar para conjugarse con el análogo del resto de aminoácido  $\text{R}_4/\text{R}_4'\text{-N-CH}(\text{R}_3)\text{-COOH}$  seguido de desprotección de OH y acoplamiento a un compuesto intermedio del anillo A sustituido con amino. Como alternativa, la tioamida protegida con Fmoc se acopla primero un compuesto intermedio de anillo A sustituido con amino seguido de desprotección de Fmoc y posterior acoplamiento al análogo del resto de aminoácido  $\text{R}_4/\text{R}_4'\text{-N-CH}(\text{R}_3)\text{-COOH}$ .

20

Esquema 18



## UTILIDAD

- 5 Los compuestos de la invención inhiben la unión de proteínas IAP a caspasas, en particular la interacción de la unión de X-IAP con las caspasas 3 y 7. Los compuestos también inhiben la unión de ML-IAP a la proteína Smac. En consecuencia, los compuestos de la invención son útiles para inducir la apoptosis en células o sensibilizar células a las señales apoptóticas, en particular células cancerosas. Los compuestos de la invención son útiles para inducir la apoptosis en células que sobre expresa de las proteínas de IAP. Como alternativa, los compuestos de la invención son útiles para inducir la apoptosis en células en las que la ruta apoptótica mitocondrial está interrumpida de modo que se inhibe la liberación de Smac de las proteínas de ML-IAP, por ejemplo por regulación en aumento de Bcl-2 o regulación por disminución de Bax/Bak. Más ampliamente, los compuestos se pueden usar para el tratamiento de todos los tipos de cáncer que fracasan al experimentar la apoptosis. Los ejemplos de dichos tipos de cáncer incluyen neuroblastoma, carcinoma intestinal tal como carcinoma del recto, carcinoma de colon, carcinoma por poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal sin poliposis hereditario, 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 de parénquima renal, carcinoma de ovario, carcinoma de cuello uterino, carcinoma del cuerpo uterino, carcinoma de endometrio, carcinoma coriónico, carcinoma pancreático, carcinoma de próstata, carcinoma de
- 10
- 15



testículo, carcinoma de mama, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales tales como glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (ALL), leucemia linfática crónica (CLL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), linfoma por leucemia de linfocitos T en adultos, carcinoma hepatocelular, carcinoma de vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma de pulmón microcítico, carcinoma de pulmón no microcítico, mieloma múltiple, basalioma, teratoma, retinoblastoma, melanoma coroideo, seminoma, rhabdomyosarcoma, craneofaringeoma, osteosarcoma, condrosarcoma, miosarcoma, liposarcoma, fibrosarcoma, sarcoma de Ewing y plasmocitoma.

Los compuestos de la invención son útiles para sensibilizar las células a las señales apoptóticas. En consecuencia, los compuestos se pueden administrar antes de, simultáneamente con, o después de la administración de terapia de radiación o quimioterapia citostática o antineoplásica. Los compuestos adecuados para quimioterapia citostática incluyen, pero no se limitan a (i) antimetabolitos, tales como citarabina, fludarabina, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, gemcitabina, hidroxiurea o metotrexato; (ii) agentes de fragmentación del ADN, tales como bleomicina, (iii) agentes de reticulación del ADN, tales como clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida o mostaza de nitrógeno; (iv) agentes de intercalado tales como adriamicina (doxorubicina) o mitoxantrona; (v) inhibidores de la síntesis de proteínas, tales como L-asparaginasa, cicloheximida, puromicina o toxina de la difteria; (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 microtúbulos, tales como colcemid, colchicina, paclitaxel, vinblastina o vincristina; (ix) inhibidores de quinasas tales como flavopiridol, estaurosporina, STI571 (CPG 57148B) o UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina); (x) diversos agentes en investigación tales como tioplatino, PS-341, butirato de fenilo, ET-18-OCH<sub>3</sub>, o inhibidores de la farnesil transferasa (L-739749, L-744832); polifenoles tales como quercetina, resveratrol, piceatannol, galato de epigallocatequina, teaflavinas, flavanoles, procianidinas, ácido betulínico y derivados de los mismos; (xi) hormonas tales como glucocorticoides o fenretinida; (xii) antagonistas de hormonas, tales como tamoxifeno, finasterida o antagonistas de LHRH. En una realización preferente, los compuestos de la presente invención se coadministran con un compuesto citostático seleccionado entre el grupo que consiste en cisplatino, doxorubicina, taxol, taxotere y mitomicina C. De forma más preferente, el compuesto citostático es la doxorubicina.

Otra clase de compuestos activos que se pueden usar son los que son capaces de sensibilizar o inducir la apoptosis por unión de receptores de muerte ("agonistas del receptor de muerte"). Dichos agonistas del receptor de muerte incluyen ligandos de receptor de muerte tales como factor  $\alpha$  de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), factor B de necrosis tumoral (TNF- $\beta$ , linfotóxina- $\alpha$ ), LT- $\beta$  (linfotóxina- $\beta$ ), TRAIL (Apo2L, ligando DR4), ligando CD95 (Fas, APO-1), ligando TRAMP (DR3, Apo-3), ligando DR6 así como fragmentos y derivados de cualquiera de dichos ligandos. Preferentemente, el ligando de receptor de muerte es TNF- $\alpha$ . Más preferentemente, el ligando de receptor de muerte es Apo2L/TRAIL. Además, los agonistas de receptores de muerte comprenden anticuerpos agonistas para receptores de muerte tales como anticuerpo anti-CD95, anticuerpo anti-TRA1L-R1 (DR4), anticuerpo anti-TRAIL-R2 (DR5), anticuerpo anti-TRAIL-R3, anticuerpo anti-TRAIL-R4, anticuerpo anti-DR6, anticuerpo anti-TNF-R1 y anticuerpo anti-TRAMP (DR3) así como fragmentos y derivados de cualquiera de dichos anticuerpos.

Para el fin de la sensibilización de células hacia la apoptosis, los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con terapia de radiación. La expresión "terapia de radiación" se refiere al uso de radiación electromagnética o de partículas en el tratamiento de neoplasias. La terapia de radiación se basa en el principio de que una radiación de dosis elevada administrada a un área diana dará como resultado la muerte de las células de reproducción de tejidos tanto tumorales como normales. El régimen de dosificación de radiación por lo general se define en términos de dosis absorbida de radiación (rad), tiempo y fraccionamiento, y debe ser definido cuidadosamente por el oncólogo. La cantidad de radiación que recibe un paciente dependerá de diversas consideraciones, pero las dos consideraciones más importantes son la localización del tumor con respecto a otras estructuras u órganos críticos del organismo, y el grado en el que se ha extendido el tumor. Ejemplos de agentes radioterapéuticos se proporcionan en, pero no se limitan a, terapia de radiación tal como se conoce en la técnica (Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devita *et al.*, 4<sup>a</sup> ed., vol 1, 1993). Los avances recientes en la terapia de radiación incluyen radiación de haz externo conformal en tres dimensiones, terapia de radiación modulada por la intensidad (IMRT), radiocirugía estereotáctica y braquiterapia (terapia de radiación intersticial), la última colocando la fuente de radiación directamente en el tumor como "semillas" implantadas. Estas modalidades de tratamiento más recientes administran grandes dosis de radiación al tumor, lo que explica su mayor eficacia cuando se compara con la terapia de radiación de haz externo convencional.

La radiación ionizante con radionucleidos de emisión beta se considera la más útil para aplicaciones radioterapéuticas debido a la transferencia de energía lineal moderada (LET) de la partícula ionizante (electrón) y su intervalo intermedio (por lo general varios milímetros en el tejido). Los rayos gamma proporcionan dosis a niveles inferiores a distancias mucho mayores. Las partículas alfa representan el otro extremo, proporcionan una dosificación muy elevada de LET, pero tienen un intervalo extremadamente limitado y, por lo tanto, deben estar en contacto estrecho con las células del tejido a tratar. Además, los emisores alfa son generalmente metales pesados, lo que limita la posible química y presenta peligros indebidos de fuga del radionucleido del área a tratar. Dependiendo del tumor a tratar, son concebibles todas las clases de emisores.

65

Por otra parte, en el presente documento también se describen tipos de radiación no ionizante como por ejemplo, radiación ultravioleta (UV), luz visible de alta energía, radiación de microondas (terapia de hipertermia), radiación con infrarrojos (IR) y radiación láser. En una realización en particular, se aplica radiación UV.

5 Además, en el presente documento se describen composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo diluyente o excipiente terapéuticamente inerte, así como métodos para usar los compuestos de la invención para preparar tales composiciones y medicamentos. Por lo general, los compuestos de fórmula I usados en los métodos se formulan por mezcla a temperatura ambiente en el pH apropiado, y en el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosificaciones y concentraciones usadas en una forma de administración galénica. El pH de la formulación depende principalmente del uso en particular y de la concentración del compuesto, pero preferentemente varía entre cualquiera de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada.

15 El compuesto inhibidor para su uso en el presente documento es preferentemente estéril. El compuesto normalmente se almacenará como una composición sólida, aunque son aceptables formulaciones liofilizadas o soluciones acuosas.

20 La composición se formulará, dosificará y administrará de una manera coherente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno en particular que se está tratando, el mamífero en particular que se está tratando, la condición clínica del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de administración del agente, el método de administración, la programación de la administración, y otros factores conocidos por expertos en medicina. La "cantidad eficaz" del compuesto a administrar se regirá por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la interacción de IAP con caspasas, inducir la apoptosis o sensibilizar una célula maligna a una señal apoptótica. Tal cantidad es preferentemente inferior a la cantidad que es tóxica para las células normales, o el mamífero como un todo.

30 Por lo general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del compuesto de la invención administrada por vía parenteral por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, preferentemente de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal de paciente al día, siendo el intervalo inicial habitual de compuesto usado de 0,3 a 15 mg/kg/día. Las formas de dosificación individual oral, tales como comprimidos y cápsulas, contienen preferentemente de aproximadamente 25 a aproximadamente 1000 mg del compuesto de la invención.

35 El compuesto de la invención se puede administrar mediante cualquier medio adecuado, incluyendo administración oral, tópica, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, e intranasal, y, si se desea para tratamiento local, administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen administración 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 combinado con aproximadamente 90-30 mg de lactosa anhidra, aproximadamente 5-40 mg de croscarmelosa sódica, aproximadamente 5-30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30, y aproximadamente 1-10 mg de estearato de magnesio. Los ingredientes en polvo se mezclan primero en conjunto y a continuación se mezclan con una solución de la PVP. La composición resultante se puede secar, granular, mezclar con el estearato de magnesio y comprimir para formar un comprimido usando un equipo convencional. Se puede preparar una formulación en aerosol por disolución del compuesto, por ejemplo 5-400 mg, de la invención en una solución del tampón adecuada, por ejemplo, un tampón fosfato, añadiendo un agente tonificante, por ejemplo, una sal tal como cloruro sódico, si se desea. Por lo general, la solución se filtra, por ejemplo, usando un filtro de 0,2 micrómetros, para retirar impurezas y contaminantes.

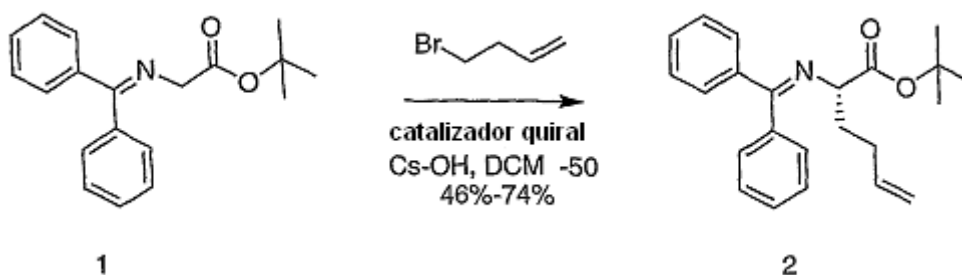
## 50 Ejemplos

La invención se entenderá más completamente por referencia a los siguientes ejemplos. Las abreviaturas usadas en el presente documento son tal como sigue a continuación:

55 ACN: acetonitrilo;  
Chg: ciclohexilglicina;  
DCM: diclorometano  
DIPEA: diisopropiletilamina;  
DMAP: 4-dimetilaminopiridina;  
60 DME: 1,2-dimetoxietano;  
DMF: dimetilformamida;  
DMSO: dimetilsulfóxido  
EDC: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida;  
EEDQ: 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina  
65 LCMS: espectrometría de masas y cromatografía líquida;  
HATU: Hexafluorofosfato de O-(7-azobenzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio;

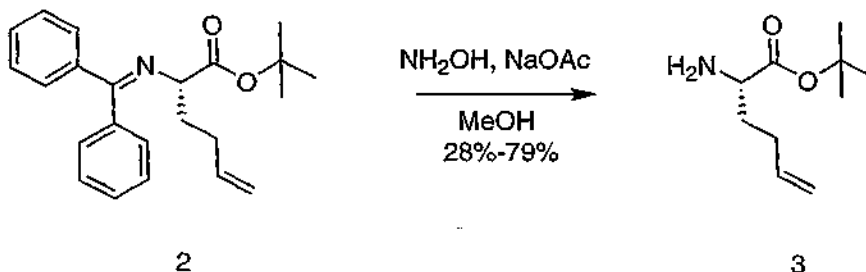
HOBt: N-Hidroxibenzotriazol  
 HBTU: Hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio  
 HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento;  
 NBS: N-bromosuccinamida;  
 5 TASF: difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio;  
 TEA: trietilamina;  
 TFA: trifluoroacetato;  
 THF: tetrahidrofurano;

10 Ejemplo 1 Éster de etilo del ácido 6-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-5-oxo-octahidro-tiazolo[3,2-a]azepina-3-carboxílico



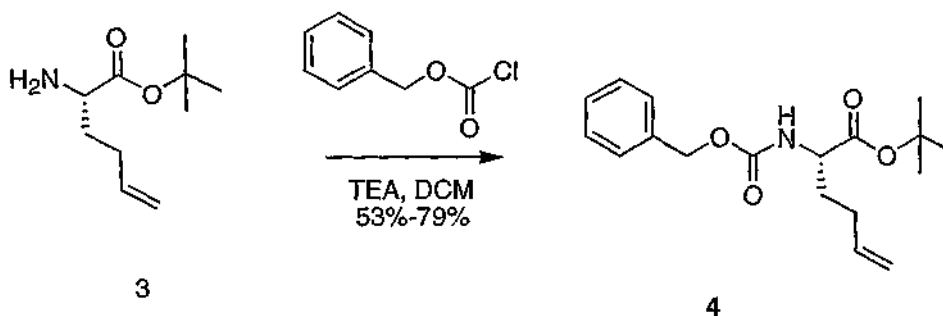
15 A una solución agitada de del éster de t-butilo de N-(difenilmetilen)glicina **1** (3,0 g, 10,1 mmol) y catalizador quiral de Bromuro de O-alil-N-(9-antracencilmetil)-cinconidio (613 mg, 1,0 mmol) en DCM seco (30 ml) se añadió hidróxido de cesio (17 g, 101 mmol). La reacción se enfrió a -78 °C en un baño de acetona con hielo seco y se añadió 4-bromo-1-buteno gota a gota. Después de la adición, la reacción se agitó vigorosamente en atmósfera de N<sub>2</sub> a -48 °C durante 48 horas. Se añadió éter etílico seguido de H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se separó y se lavó 2x con H<sub>2</sub>O, 1x con salmuera, se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto se purificó por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> en un gradiente de EtOAc al 0-10 % en Hexanos para dar **2** con un rendimiento de un 65 %.

20



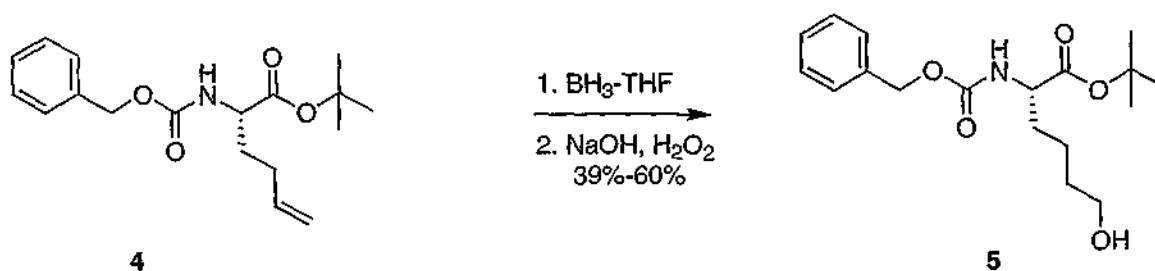
25 A una solución agitada de **2** (1,52 g, 4,3 mmol) en MeOH seco (50 ml) se añadió NaOAc (720 mg, 8,6 mmol) y NH<sub>2</sub>OH·HCl (540 mg, 7,6 mmol). Se agitó en atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron DCM y NaOH 0,1 N. La fase acuosa se separó y se extrajo 3x con DCM, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y las fracciones de DCM se combinaron y se concentraron. El producto se purificó por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub>, MeOH al 0-10 % en DCM con TEA al 0,05 % para dar **3** con un rendimiento de un 70 %.

30



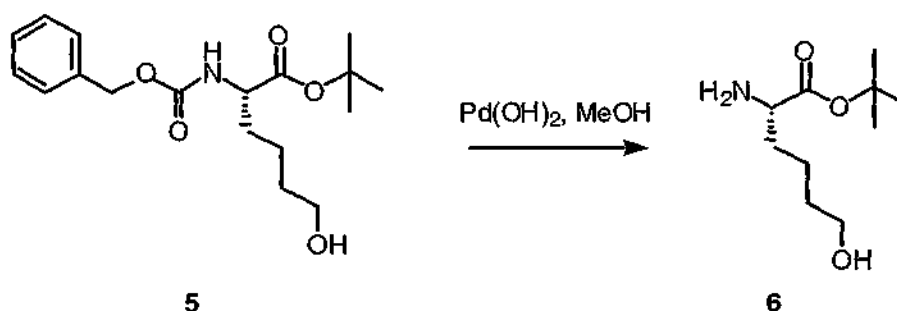
35 A una solución de **3** (610 mg, 3,3 mmol) en DCM seco (20 ml) se añadió trietilamina (550 µl, 3,9 mmol) y cloroformato de bencilo (550 µl, 3,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> en un gradiente de EtOAc al 0-30 % en Hexanos

para dar **4** con un rendimiento de un 66 %.



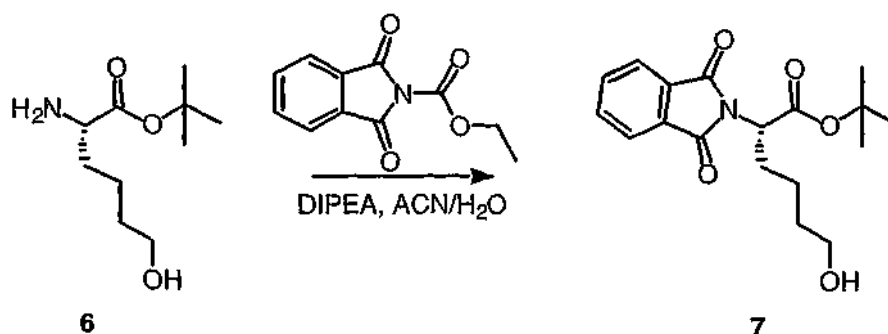
5 A una solución agitada de **4** (577 mg, 1,8 mmol) en THF (20 ml) en atmósfera de  $\text{N}_2$  se añadió  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ . Después de 1 hora, se añadió  $\text{NaOH}$  3 N (300  $\mu\text{l}$ , 0,9 mmol) y  $\text{H}_2\text{O}_2$  (306  $\mu\text{l}$ , 2,7 mmol). La reacción se agitó durante una noche y posteriormente se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$ , se extrajo 2x con éter etílico, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró. El producto se purificó por cromatografía sobre  $\text{SiO}_2$  con un gradiente de EtOAc al 10-45 % en Hexanos para dar **5** con un rendimiento de un 50 %.

10



15 A una solución agitada de **5** (71 mg, 0,21 mmol) en MeOH (2 ml) en 1 atm  $\text{H}_2$ , se añadió hidróxido de paladio al 10 % sobre carbono (30 mg). La reacción era completa después de 30 minutos. La reacción se filtró sobre Celite y se concentró para dar **6** con rendimiento cuantitativo.

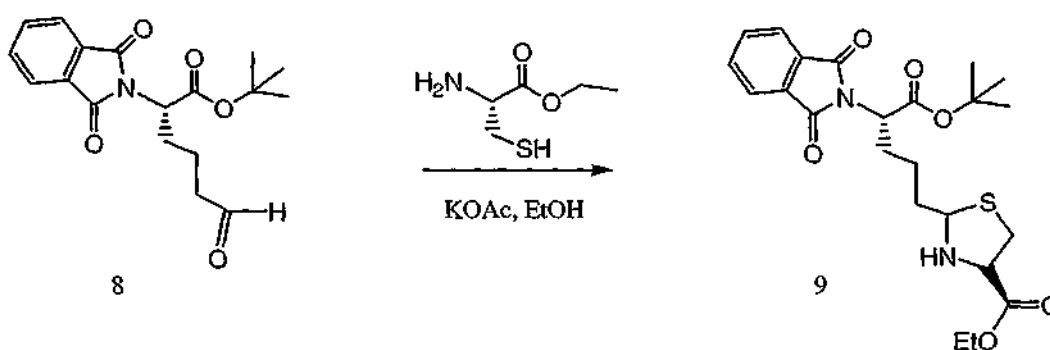
15



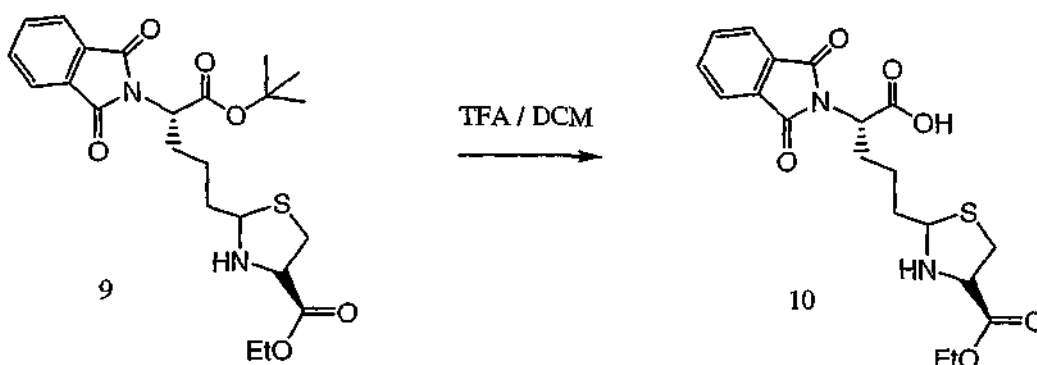
20 A **6** (42 mg, 0,21 mmol) en ACN (2 ml), se añadió carboxifitalimida (50 mg, 0,23 mmol) con DIPEA (40  $\mu\text{l}$ , 0,23 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió  $\text{H}_2\text{O}$  (1 ml) y se agitó durante un periodo adicional de 10 minutos. El ACN se retiró por evaporación y se añadieron DCM y ácido cítrico al 10 %. La fase acuosa se separó y se extrajo 3x con DCM, las porciones de DCM se combinaron, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró para dar **7** con un rendimiento de un 95 %.



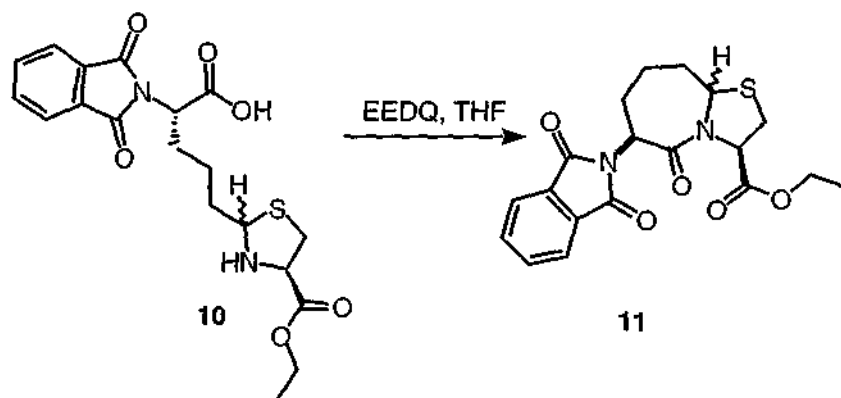
5 Se disolvió cloruro de oxalilo (561  $\mu\text{l}$ , 6,60 mmol) en DCM (35 ml), se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se agitó durante 5 minutos seguido de la adición de una solución de dimetilsulfóxido (870  $\mu\text{l}$ , 12,3 mmol) en DCM (2,5 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió **7** (1,05 g, 3,15 mmol) en diclorometano (20 ml) seguido de trietilamina (2,37 ml, 17,0 mmol). La reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se añadieron DCM y  $\text{H}_2\text{O}$ , la fase acuosa se separó y se extrajo 2x con DCM. Las porciones de DCM se combinaron, se filtró a través de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró para dar **8** con un rendimiento de un 95 %.



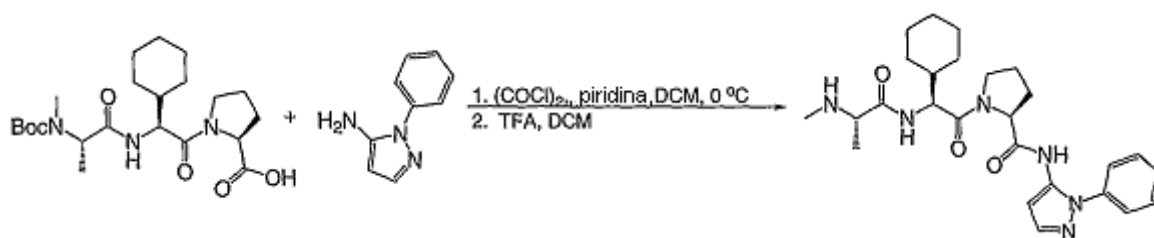
10 Se disolvieron clorhidrato del éster de etilo de L-cisteína (643 mg, 3,5 mmol) y acetato potásico (343 mg, 3,5 mmol) en EtOH en agitación (13 ml) y se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  en un baño de agua enfriada con hielo. El compuesto **8** se disolvió en EtOH (13 ml) y se añadió. La reacción se agitó a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 4 horas, LCMS confirmó la conversión de **8** en dos productos diastereoméricos. La reacción se filtró, EtOH se evaporó, se volvió a disolver en DCM y se lavó con salmuera, se secó con  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar una mezcla 1:1 de los diastereómeros **9** con rendimiento cuantitativo.



20 Los diastereómeros se volvieron a disolver en TFA:DCM a 1:1 (10 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. LCMS mostró la conversión completa en **10**. La reacción se concentró para dar **10** con un rendimiento de un 95 % para los dos diastereómeros.

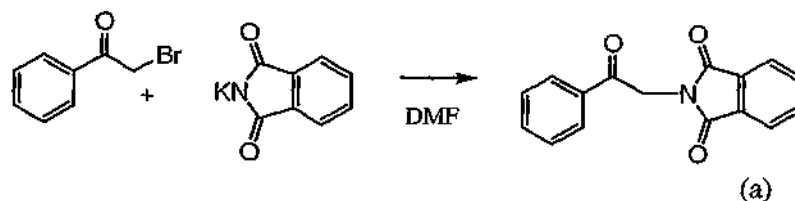


- A una solución agitada de **10** (675 mg, 1,67 mmol) en THF (20 ml), se añadió EEDQ (619 mg, 2,50 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El THF se retiró a presión reducida, el producto se volvió a disolver en EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl 0,5 N, NaHCO<sub>3</sub> al 0,5 %, H<sub>2</sub>O y salmuera. La solución de EtOAc se secó con MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El producto se purificó por HPLC en fase inversa de ACN al 10-70 % en H<sub>2</sub>O para dar dos diastereómeros **11**, rendimiento de un 20 % para el diastereómero 1 y rendimiento de un 18 % para el diastereómero 2.
- 10 Ejemplo 2 (2-Fenil-2H-pirazol-3-il)-amida del ácido 1-[2-ciclohexil-2-(2-metilamino-propionilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico



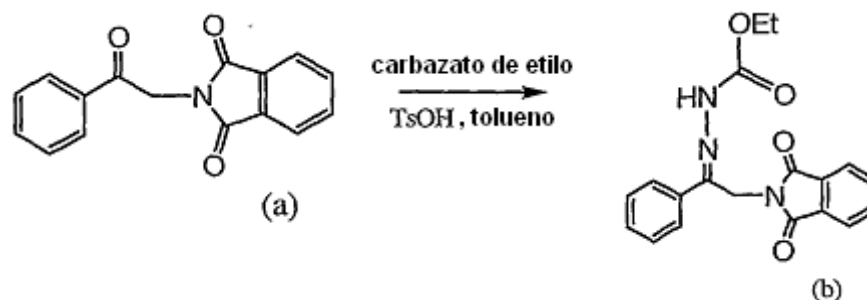
- Una solución de Boc-MeAla-Chg-Pro-OH (47,0 mg, 0,107 mmol) y piridina (26  $\mu$ l, 0,32 mmol) en diclorometano anhidro (300  $\mu$ l) se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de cloruro de oxalilo en diclorometano (54  $\mu$ l, 2,0 M, 0,11 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos, a continuación a temperatura ambiente durante 45 minutos, y se añadieron una solución de 5-amino-1-fenilpirazol (15,9 mg, 0,100 mmol; N<sup>o</sup> de catálogo de TCI America A0174) y piridina (15,5  $\mu$ l, 0,191 mmol) en diclorometano (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se diluyó con diclorometano hasta 20 ml, y se lavó con hidróxido sódico acuoso 0,2 N (20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO<sub>4</sub>) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, acetato de etilo al 60 % en hexanos, a continuación con acetato de etilo al 100 %) para producir un aceite de color amarillo:  $m/z$  581 (M+H<sup>+</sup>). El aceite se trató con ácido trifluoroacético al 5 % en diclorometano (2 ml), y después de 18 horas el disolvente se retiró al vacío. El aceite resultante (29,3 mg, rendimiento de un 57 % durante 2 etapas) se purificó adicionalmente por HPLC en fase inversa para producir el producto (sal de TFA, 9,6 mg, rendimiento de un 15 %):  $m/z$  481 (M+H<sup>+</sup>), 503 (M+Na<sup>+</sup>).

## Ejemplo 3 4-Fenil-[1,2,3]tiadiazol-5-ilamina

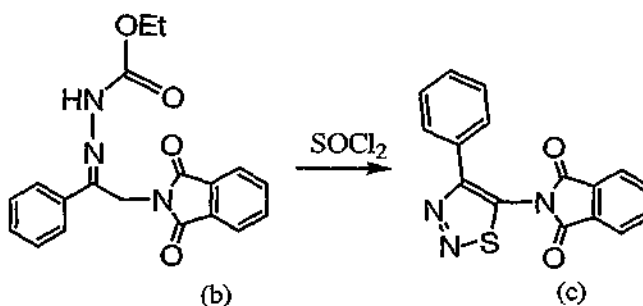


- Se disolvió 2-bromoacetofenona en DMF (3 vol) y se añadió ftalimida potásica (1,1 equiv.). La reacción, inicialmente ligeramente exotérmica, se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La DMF se retiró al vacío y la reacción se diluyó con DCM (~3 vol) seguido de NaOH 0,1 N (~3 vol; ac/org a 1:1) y se agitó vigorosamente después su extracción. La fase orgánica, que contenía una cierta cantidad de material sólido, se concentró al vacío y el sólido resultante se suspendió en éter dietílico y se recogió por filtración por succión para dar (a) en forma de un sólido

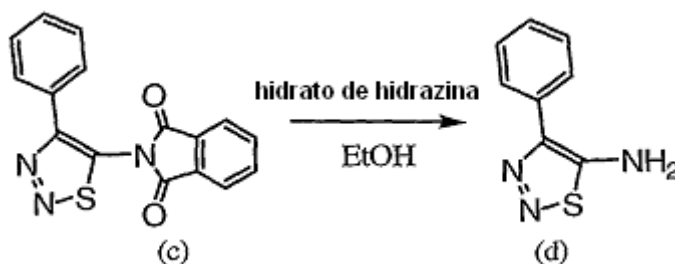
cristalino de color blanco con un rendimiento de aproximadamente un 95 %.



- 5 El compuesto (a), carbazato de etilo (1,5 equiv.) y  $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$  (0,1 equiv.) se combinaron en tolueno (5 vol) y se calentó a reflujo usando un purgador Dean-Stark para retirar el agua. La solución se volvió de color rojo oscuro y se completó por en  $\sim 2$  horas. Aproximadamente la mitad del tolueno se retiró por destilación, la solución se enfrió a t.a. y se concentró al vacío. El sólido resultante se suspendió en EtOH (el volumen mínimo necesario para su agitación), calentó a reflujo durante 30 min y a continuación se enfrió en hielo para facilitar la precipitación de ambos isómeros.
- 10 El sólido se recogió por filtración por succión, se lavó con EtOH frío y se secó al vacío para dar ambos isómeros del compuesto (b) en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento de  $\sim 90$  %.

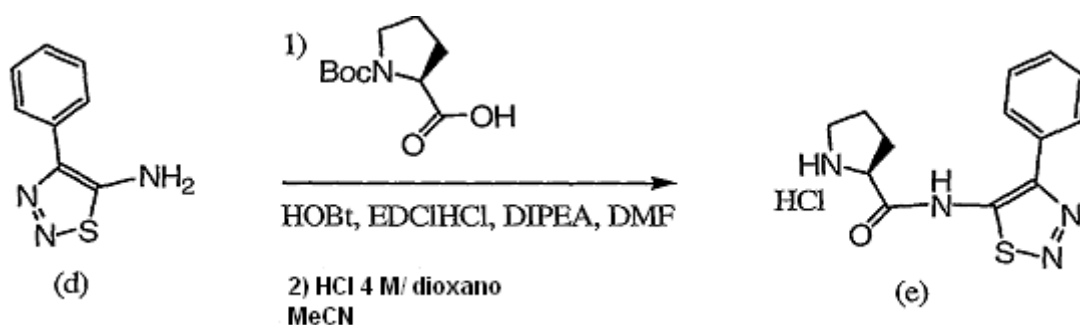


- 15 A cloruro de tionilo enfriado con hielo (4 eq,  $\sim 0,85$  vol) se añadió, en porciones (para controlar la exotermia), la mezcla de isómeros de (b). El baño de hielo se retiró y la reacción se calentó a t.a. y se agitó durante una noche. El cloruro de tionilo se retiró al vacío, se añadió DCM (1 vol) y la reacción se agitó con NaOH 0,1 M (1 vol; ac/org a 1:1). La suspensión se extrajo y las sustancias orgánicas se concentraron al vacío, se suspendieron en EtOAc a reflujo (el volumen mínimo necesario para una agitación fácil) durante 30 min, se enfrió a t.a., se recogió por filtración por succión y se lavó con una cantidad mínima de EtOAc frío para dar (c) en forma de un sólido cristalino de color blanquecino con un rendimiento de  $\sim 80$  %.
- 20

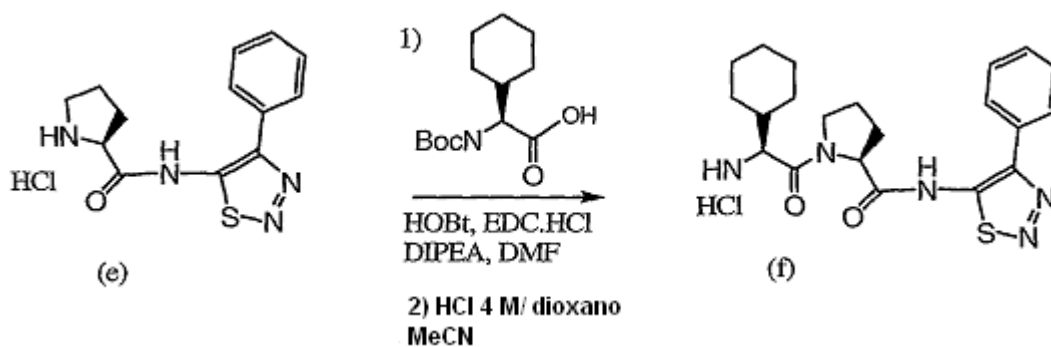


- 25 Una solución de hidrato de hidrazina (2,4 equiv.) en EtOH (1 vol) se añadió gota a gota a una solución a reflujo de (c) en EtOH (8 vol). Un precipitado se formó casi inmediatamente y la reacción se completó por TLC en  $\sim 3$  horas. La solución se enfrió a t.a. y el producto secundario de la escisión de ftalimida se retiró por filtración y se lavó con DCM. El filtrado de EtOH/DCM se concentró al vacío hasta que se observó formación de cristales. Esta suspensión se agitó durante una noche y la mezcla cristalina/sólida se recogió por filtración por succión y se lavó con EtOH frío hasta que se retiraron las simplezas coloreadas, dando la tiadiazol amina (d) con un rendimiento de  $\sim 75$  % en forma de un sólido cristalino de color blanquecino.
- 30

Ejemplo 4 (4-Fenil-[1,2,3]tiadiazol-5-il)-amida del ácido 1-[2-ciclohexil-2-(2-metilamino-propionilamino)-acetil]-pirrolidina-2-carboxílico

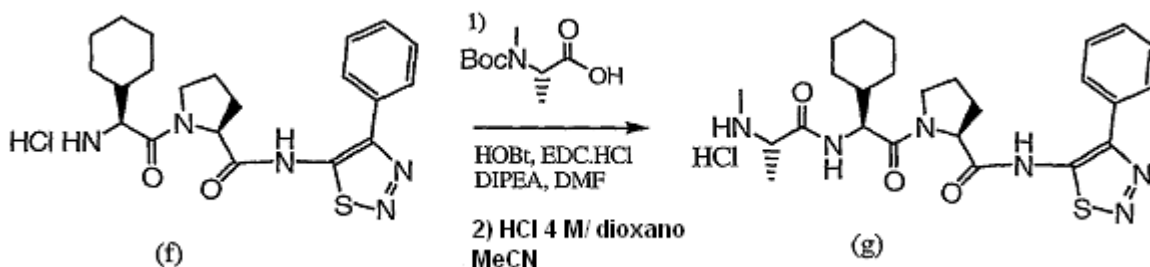


5 Boc-L-Pro (2 equiv.), HOBt (1,9equiv.), EDC-HCl (1,9 equiv.) y DIPEA (5 equiv.) se disolvieron en DMF (10-15 vol). A continuación se añadió a esto la tiadiazol amina (d). La reacción, inicialmente ligeramente exotérmica, se calentó a 75 °C y se agitó durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y la DMF se retiró parcialmente al vacío. La dilución con EtOAc (10-15 vol) fue seguida de lavado con HCl 1 M (2 x), NaHCO<sub>3</sub> (1 x), y salmuera (1x) (ac/org a 1:1). La fase orgánica se concentró al vacío y el sólido resultante se suspendió en MeCN a reflujo (un volumen mínimo necesario para una agitación fácil) durante 30 min y a continuación se enfrió a t.a. la filtración por succión dio un producto de conjugación protegido con Boc en forma de un sólido cristalino de color blanquecino con un rendimiento de ~77 %. El producto protegido con Boc se suspendió en una solución de HCl 4 M /dioxano (4-5 eq de ácido) y MeCN (1 vol eq a la solución de dioxano) y se agitó a t.a. hasta que LCMS indicó la desprotección completa, ~1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se suspendió vigorosamente en MeCN a reflujo (un volumen mínimo necesario para una agitación fácil), se enfrió a t.a., y el sólido se recogió por filtración por succión y se lavó con MeCN frío hasta que el color residual se retiró de la torta para producir la sal de HCl (e) en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento aproximadamente cuantitativo.



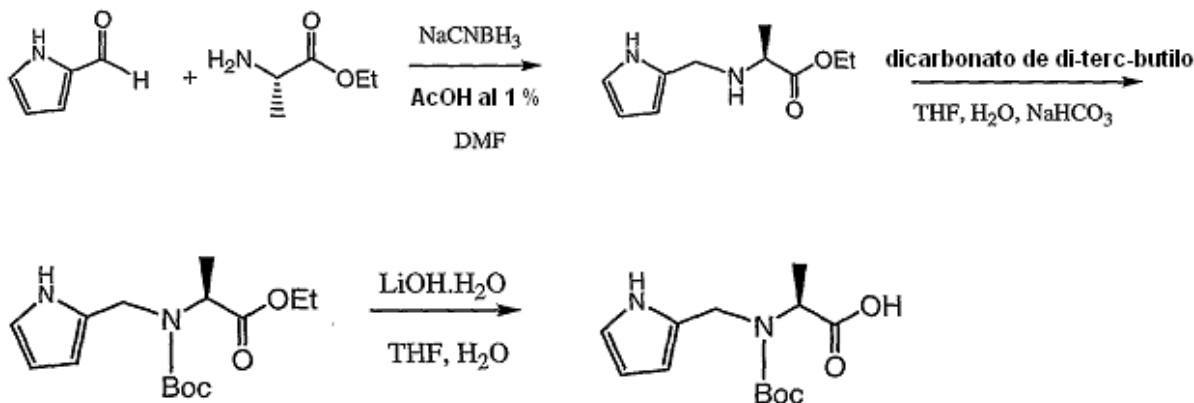
20 La sal de HCl (e) se disolvió en DMF (10-15 vol) y DIPEA (5 equiv.). A esto se añadió el Boc-L-Chg (1,5 equiv.), HOBt (1,4 equiv.) y EDC-HCl (1,4 equiv.). El acoplamiento era completo después de ~2 horas por LCMS. La reacción se diluyó con EtOAc (15 vol) y se lavó con HCl 1 M (2 x), NaHCO<sub>3</sub> (1x), y salmuera (1x) (ac/org a 1:1). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El sólido resultante se suspende en EtOH/Hexano (20:80) (un volumen mínimo necesario para una agitación fácil) y se filtra para dar el producto conjugado protegido con Boc en forma de un sólido esponjoso de color blanco con un rendimiento de ~80 %. El producto protegido con Boc se disolvió en una solución de HCl 4 M /dioxano (4-5 eq de ácido) y MeCN (0,25 volúmenes eq a la solución de dioxano) y se agitó a t.a. hasta que LCMS indicó la desprotección completa, ~1 h. La reacción se concentró a sequedad con tolueno (2 x) (el mismo volumen que la solución de desprotección) para producir la sal de HCl (f) en forma de un sólido cristalino de color blanco con un rendimiento aproximadamente cuantitativo.





La sal de HCl (f) se disolvió en DMF (10-15 vol) y DIPEA (5 equiv.). A esto se añadió el Boc-L-N-metil Ala (1,5 equiv.), HOBT (1,4 equiv.), y EDC-HCl (1,4 equiv.). El acoplamiento era completo después de ~1 hora por LCMS. La reacción se diluyó con EtOAc (15 vol) y se lavó con HCl 1 M (2 x), NaHCO<sub>3</sub> (1x), y salmuera (1x) (ac/org a 1:1). El extracto orgánico se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar el producto conjugado protegido con Boc en forma de un sólido espumoso, de color beige con un rendimiento de ~85 %. El conjugado protegido con Boc se disolvió en una solución de HCl 4 M/dioxano (4-5 eq de ácido) y MeCN (0,25 volúmenes eq a la solución de dioxano) y se agitó a t.a. hasta que LCMS indicó la desprotección completa, ~1 h. La reacción se concentró a sequedad con tolueno (2 x) (mismo volumen que la solución de desprotección) y el sólido resultante se suspendió en una solución de MTBE/EtOAc (70:30) (volumen mínimo necesario para una agitación fácil), se filtró y se recogió para producir el producto en bruto (g) en forma de un sólido de color blanquecino de flujo libre. La sal de HCl en bruto (g) se suspendió en MeOH (mínimo de 4 vol) y se disolvió con agitación a 65 °C. Se añade Acetato de Isopropilo caliente (6-8 vol) en dos porciones, manteniendo la temperatura a aprox. 60 °C, y la solución se dejó enfriar con agitación. La cristalización se produjo rápidamente, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante varias horas, a continuación se agitó a 0 °C durante una hora antes de recoger el sólido por filtración por succión, se lavó con MeOH/iPrOAc (1:4, 2 vol) y se secó para producir final el producto en forma de un sólido cristalino de color blanco/blanquecino con un rendimiento de ~80 % a partir de (f).

Ejemplo 5 Ácido 2-[terc-butoxicarbonil-(1H-pirrol-2-ilmetil)-amino]-propiónico



Se mezclaron éster de etilo de alanina (5 g, 32,5 mmol), pirrol-2-carboxaldehído (3,1 g, 32,5 mmol), cianoborohidruro sódico (2,04 g, 32,5 mmol) y AcOH (1 %) en DMF y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O, y DMF se evaporó. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 0,1 N, se secó y se concentró para producir 2,5 g del producto. El éster resultante (2,5 g, 12,8 mmol), dicarbonato de di-terc-butilo (3,06 g, 14 mmol) se mezcló en THF, H<sub>2</sub>O con NaHCO<sub>3</sub> y se agitó durante una noche. THF se evaporó, y la mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con NaOH 1 N, NH<sub>4</sub>Cl sat. y salmuera. Después de seca, la mezcla se concentró para producir 3,3 g del éster protegido con Boc. El éster protegido con Boc (1,67 g, 5,6 mol), mono hidrato de hidróxido de litio (284 mg, 6,77 mmol) se mezcló en THF y H<sub>2</sub>O a 0 °C. El THF se reveló al vacío, y la solución se acidificó con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> diluido, se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se evaporó.

Ejemplo 6 tetrahidropiranilglicina

La tetrahidropiranilglicina se adquirió en NovaBiochem, o se sintetizó de acuerdo con 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.

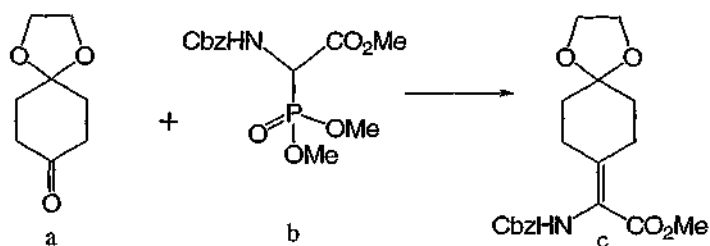
## Ejemplo 7 piperidinilglicina

La piperidinilglicina se sintetizó de acuerdo con la bibliografía: Shieh, W-C.; Xue, S.; Reel, N.; Wu, R.; Fitt, J.; Repic, O. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425.

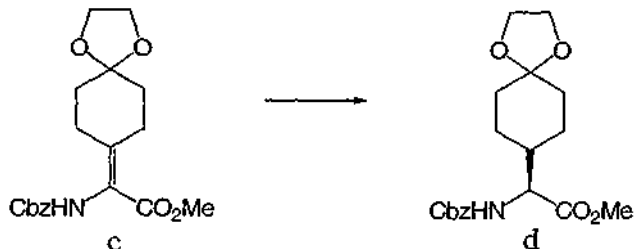
## Ejemplo 8 4,4-difluorociclohexilglicina

La 4,4-difluorociclohexilglicina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en el documento de patente US N° 2003/0216325.

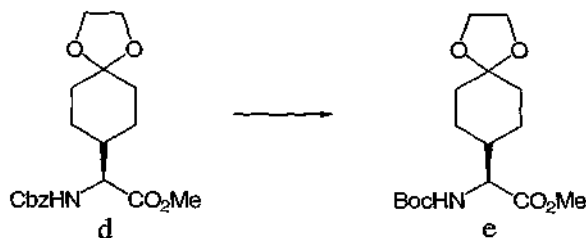
## Ejemplo 9 Ácido Boc (S)-2-amino-2-(4-hidroxiciclohexil)acético



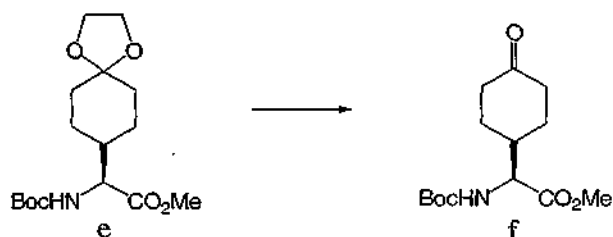
- 15 Siguiendo el procedimiento de Sheih, (*Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425), una solución de cetona **a** (8,4 g) y EtOAc (30 ml) se añadió a una solución del éster de metilo de *N*-Cbz-fosfonoglicina **b**, TMG (4,5 ml) y EtOAc (30 ml). La solución se mantuvo a ta durante 48 h, a continuación se lavó con HCl 1 N (3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml), se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se adsorbió sobre Celite, y se purificó por cromatografía, a continuación se purificó adicionalmente por recristalización a partir de EtOAc/hexanos para proporcionar 5,2 g del producto **c**.



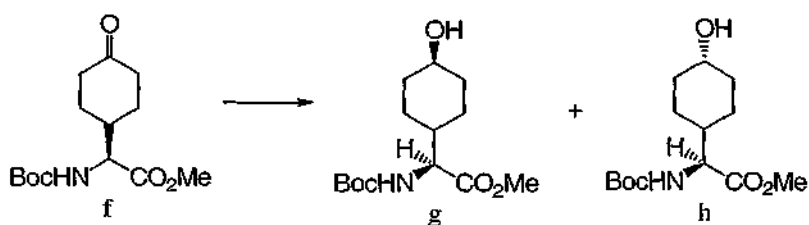
- 25 Siguiendo el procedimiento de Sheih, (*Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, 12, 2421-2425), una solución de enamida **c** (5,0 g), (S,S)-Me-BPE-Rh(I) (1,5 g, Strem Chemicals, Newburyport, MA), y MeOH (100 ml) se agitó vigorosamente en una atmósfera de H<sub>2</sub> a 483 kPa durante 48 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc, y se filtró a través de SiO<sub>2</sub> con más EtOAc. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 4,0 g del producto **d** en forma de un sólido incoloro.



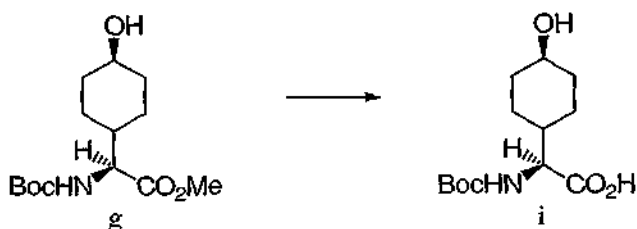
Una mezcla de Cbz-carbamato **d**, (4,0 g) Boc<sub>2</sub>O, (2,9 g), Pd(OH)<sub>2</sub>·C al 20 % (1,0 g) y MeOH (30 ml) se mantuvo en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 6 h. La mezcla se filtró a través de Celite con MeOH. El disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar 4,5 g del residuo **e**, que se recogió directamente.



5 El residuo **e** mencionado anteriormente se disolvió en H<sub>2</sub>O (10 ml), AcOH (30 ml), THF (5 ml), y ácido dicloroacético (3 ml) y se mantuvo a ta durante una noche. Se añadió agua (5 ml) a la solución y se mantuvo hasta que la hidrólisis fue completa tal como se controla por HPLC-MS. Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido con precaución hasta que la evolución del gas cesó, la mezcla se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> ac., y se extrajo con al EtOAc 10 %/DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 2,9 g del producto **f**.



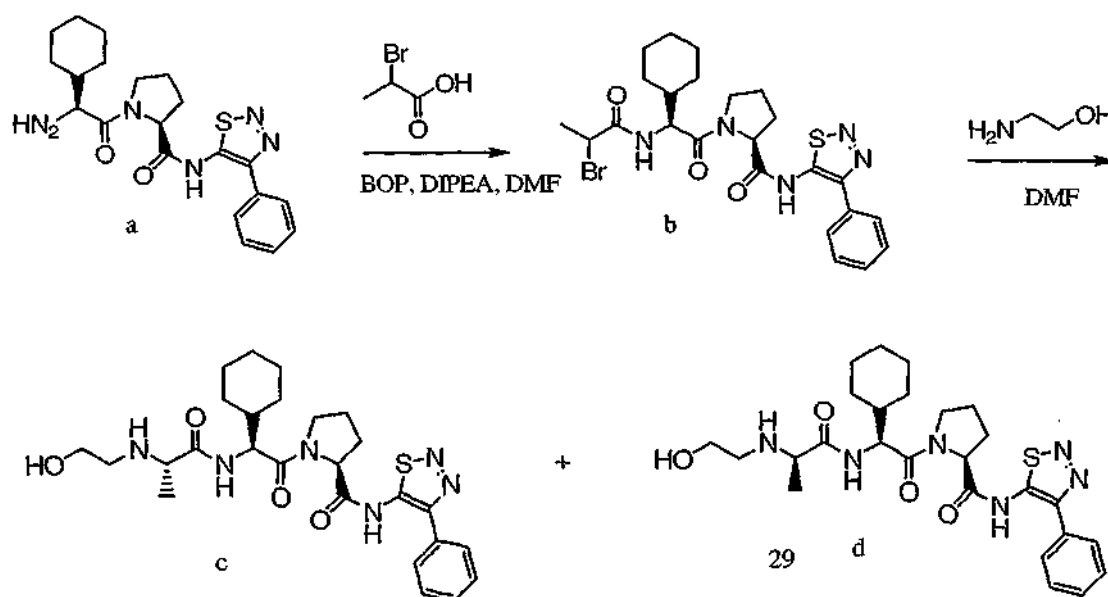
10 Una mezcla de la cetona **f** (1,5 g) MeOH (50 ml) se trató con NaBH<sub>4</sub> (290 mg) a 0 °C durante 20 min. La mezcla se acidificó al ~pH 1 con ácido cítrico ac. al 10 % y el MeOH se retiró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc al 20 %/DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía para proporcionar 1,17 g del producto **g** y 0,23 g del producto **h**.



20 Una mezcla del éster **g** (1,17 g) LiOH·H<sub>2</sub>O (160 mg), THF (3 ml) y agua (4,5 ml) se agitó vigorosamente a ta durante una 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<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró, y se concentró para proporcionar el ácido **i** (525 mg).

25

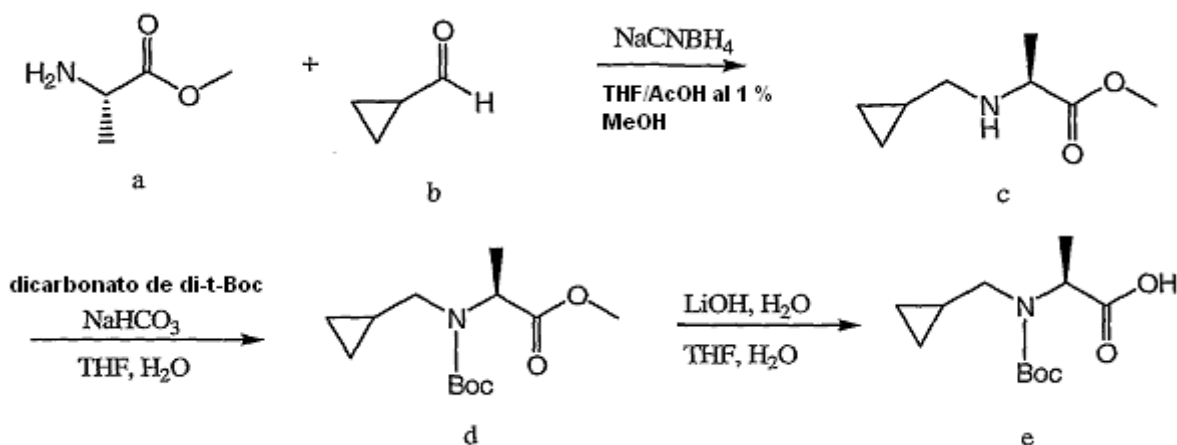
## Ejemplo 10 Compuesto 29



5 Una mezcla de la amina **a** (1,56 mmol), ácido 2-bromopropiónico (0,72 g, 4,68 mmol), BOP (2,1 g, 4,68 mmol) y DIPEA (1,6 ml, 9,36 mmol) en 10 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis de LCMS indicó que la reacción a la completa. Se añadieron 100 ml de EtOAc a la reacción y la fase orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. seguido de salmuera, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía usando EtOAc al 50 %/hexano para obtener el compuesto **b**.

10 El compuesto **b** (0,832 g, 1,5 mmol) se trató con etanolamina (200  $\mu\text{l}$ , 2,73 mmol) en 3 ml de DMF y se agitó durante una noche para la finalización. La mezcla de reacción se purificó por HPLC en fase inversa para obtener dos diastereómeros **c** (53 mg) y **d** (compuesto 29) (150 mg).

## 15 Ejemplo 11 N-Boc-N-ciclopropilmetil-L-alanina

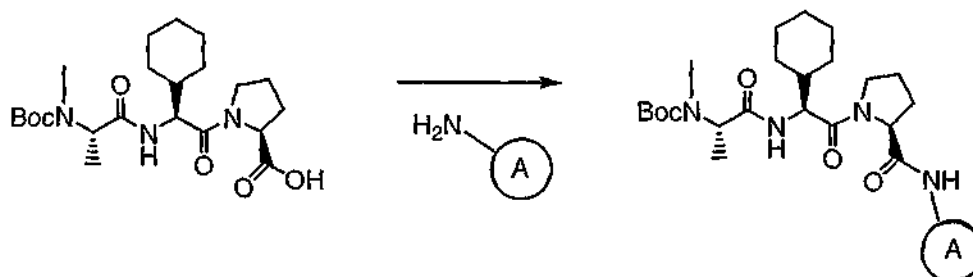


20 El clorhidrato del éster de metilo de L-alanina **a** (5 g, 35,8 mmol) y ciclopropanocarboxaldehído **b** (2,67 ml), 35,8 mmol) se suspendieron en 50 ml de THF a/AcOH al 1 %. La adición de 5 ml de  $\text{CH}_3\text{OH}$  hizo que la solución turbia se volviera transparente. Se añadió  $\text{NaCNBH}_4$  (2,25 g, 35,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de NaOH ac. 1 N, se extrajo con EtOAc dos veces, las fases orgánicas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía usando EtOAc al 30 %/hexano (teñido con ninhidrina) para obtener el compuesto **c** (1 g, 18 %).

25 El compuesto **c** (1 g, 6,37 mmol) y dicarbonato de di-*t*-boc (2,1 g, 9,55 mmol) se diluyeron en THF (20 ml) y se añadieron  $\text{H}_2\text{O}$  (20 ml),  $\text{NaHCO}_3$  (1,3 g, 15,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche para la finalización. El THF se retiró a presión reducida, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc 3 veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 N,  $\text{NH}_4\text{Cl}$  sat. seguido de salmuera, y se concentró a sequedad. El compuesto **d**

5 protegido con Boc (1,39 g, 5,40 mmol) se agitó con LiOH.H<sub>2</sub>O (1,14 g, 27 mmol) en THF (20 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml) durante una noche a temperatura ambiente. El THF se retiró por destilación, y la fase acuosa se ajustó a pH = 4 mediante la adición de ácido cítrico al 10 %, 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 por columna C-18 en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 0 %-50 %/H<sub>2</sub>O para dar el compuesto **e** puro en forma de un sólido de color blanco (794 mg).

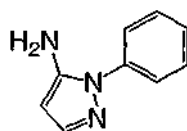
Ejemplo 12 procedimiento de acoplamiento de fluoruro de ácido



10 Una solución de Boc-MeAla-Chg-Pro-OH (2,3 mmol) y piridina (6,9 μmol) en diclorometano anhidro (23 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió fluoruro cianúrico (2,3 mmol) añadido gota a gota durante 30 segundos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, a temperatura ambiente durante 5 h, y a continuación se interrumpió con agua. La mezcla se extrajo tres veces con diclorometano (100 ml en total), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. La filtración y la concentración al vacío proporcionaron el fluoruro de ácido peptídico en forma de un aceite incoloro, transparente que se usó directamente sin purificación adicional.

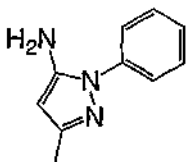
20 Una solución del fluoruro de ácido en bruto (0,50 mmol) y piridina (1,5 mmol) en diclorometano (2,5 ml) se añadió a la amina sólida (0,50 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente o a 50 °C (recipiente cerrado herméticamente). La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso y a continuación se extrajo tres veces con diclorometano (100 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La amida peptídica en bruto se usó directamente sin purificación adicional.

25 Ejemplo 13 1-fenil-1H-pirazol-5-amina



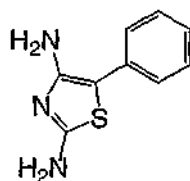
30 La 1-fenil-1H-pirazol-5-amina está disponible en el mercado en TCI America (Nº de catálogo A0174).

Ejemplo 14 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina



35 La 3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-amina está disponible en el mercado en TCI America (Nº de catálogo A1311).

Ejemplo 15 5-feniltiazol-2,4-diamina



5 La 5-feniltiazol-2,4-diamina está disponible en el mercado en Acros Organics (Nº de catálogo 11234-0010).

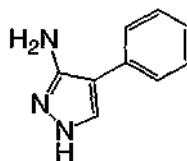
Ejemplo 16 5-(trifluorometil)-4-feniltiofen-3-amina



10 La 5-(trifluorometil)-4-feniltiofen-3-amina está disponible en el mercado en Acros Organics (Nº de catálogo SEW03133DA).

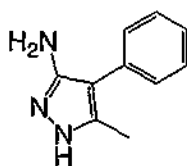
Ejemplo 17 4-fenil-1H-pirazol-3-amina

15



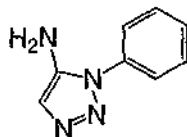
20 La 4-fenil-1H-pirazol-3-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en E. L. Anderson *et al.*; J. Med. Chem., 1964, 7, 259-268.

Ejemplo 18 5-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-amina



25 La 5-metil-4-fenil-1H-pirazol-3-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en E. L. Anderson *et al.*; J. Med. Chem., 1964, 7, 259-268.

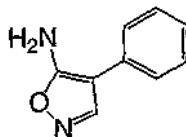
Ejemplo 19 3-fenil-3H-1,2,3-triazol-4-amina



30 La 3-fenil-3H-1,2,3-triazol-4-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en K. M. Baines, T. W. Rourke, K. Vaughan; J. Org. Chem., 1981, 46, 856-859.

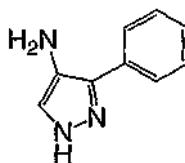
35

Ejemplo 20 4-fenilisoxazol-5-amina



5 La 4-fenilisoxazol-5-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en H. Peeters, W. Vogt; EP 43024.

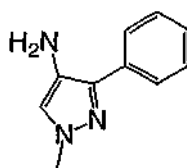
Ejemplo 21 3-fenil-1H-pirazol-4-amina



10 La 3-fenil-1H-pirazol-4-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en C. Chen, K. Wilcoxon, J. R. McCarthy; Tetrahedron Lett., 1988, 39, 8229-8232.

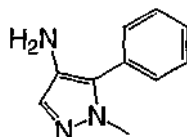
Ejemplo 22 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina

15



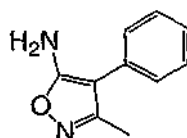
20 La 1-metil-3-fenil-1H-pirazol-4-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en C. Chen, K. Wilcoxon, J. R. McCarthy; Tetrahedron Lett., 1988, 39, 8229-8232.

Ejemplo 23 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-amina



25 La 1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en C. Chen, K. Wilcoxon, J. R. McCarthy; Tetrahedron Lett., 1988, 39, 8229-8232.

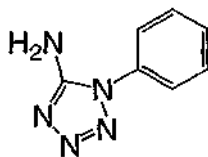
Ejemplo 24 3-metil-4-fenilisoxazol-5-amina



30 La 3-metil-4-fenilisoxazol-5-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en H. Peeters, W. Vogt; documento de patente EP 43024.

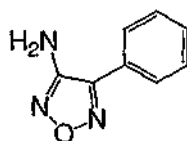
35

Ejemplo 25 1-fenil-1H-tetrazol-5-amina



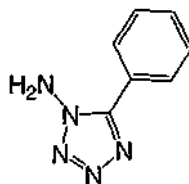
5 La 1-fenil-1H-tetrazol-5-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en R. A. Batey, D. A. Powell; Org. Lett., 2000, 2, 3237-3240.

Ejemplo 26 4-fenil-1,2,5-oxadiazol-3-amina



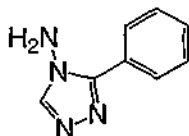
10 La 4-fenil-1,2,5-oxadiazol-3-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en R. Lakhan, O. P. Singh; Ind. J. Chem., 1987, 26B, 690-692.

15 Ejemplo 27 1-amino-5-fenil-1H-tetrazol



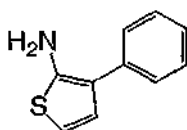
20 El 1-amino-5-fenil-1H-tetrazol se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en T. L. Gilchrist, G. E. Gymer, C. W. Rees; J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1975, 1747-1750.

Ejemplo 28 4-amino-3-fenil-4H-1,2,4-triazol



25 El 4-amino-3-fenil-4H-1,2,4-triazol se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en A. A. Ikizler, N. Yildirim; J. Heterocyclic Chem., 1998, 35, 377-380.

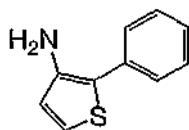
30 Ejemplo 29 3-feniltiofen-2-amina



35 La 3-feniltiofen-2-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en Y. Yoshikawa *et al.*; documento de patente EP 737682 (documento de patente US 5747518).

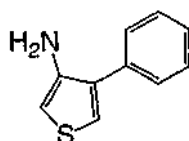


Ejemplo 30 2-feniltiofen-3-amina



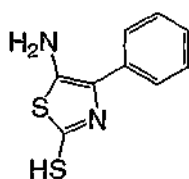
5 La 2-feniltiofen-3-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en Y. Yoshikawa *et al.*; documento de patente EP 737682 (documento de patente US 5747518).

Ejemplo 31 4-feniltiofen-3-amina



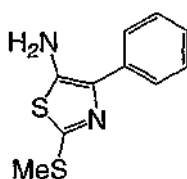
10 La 4-feniltiofen-3-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en G. Kirsch, D. Cagniant, P. Cagniant; J. Heterocyclic Chem., 1982, 19, 443-445.

15 Ejemplo 32 5-amino-4-feniltiazol-2-tiol



20 El 5-amino-4-feniltiazol-2-tiol se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en A. H. Cook, I. Heilbron, A. L. Levy; J. Chem. Soc., 1947, 1598-1609.

Ejemplo 33 2-(metiltio)-4-feniltiazol-5-amina



25 La 2-(metiltio)-4-feniltiazol-5-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en A. H. Cook, I. Heilbron, A. L. Levy; J. Chem. Soc., 1947, 1598-1609.

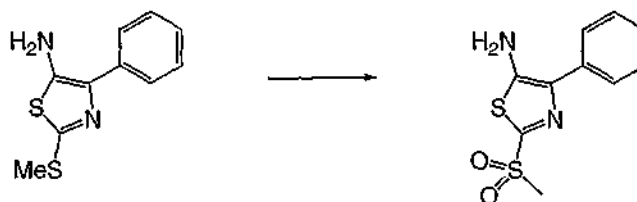
30 Ejemplo 34 5-amino-2-(metilsulfinil)-4-feniltiazol



35 A 5-amino-2-(metilsulfanil)-4-feniltiazol (305 mg, 1,37 mmol) en ácido acético (3,0 ml) se añadió peróxido de hidrógeno acuoso (660  $\mu$ l, 30 % en peso, 6,9 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 4 h, la mezcla se repartió entre diclorometano (60 ml) y agua (60 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de

etilo/hexanos) proporcionó el 5-amino-2-(metilsulfinil)-4-feniltiazol puro (285 mg, 87 %).

Ejemplo 35 5-amino-2-(metilsulfinil)-4-feniltiazol

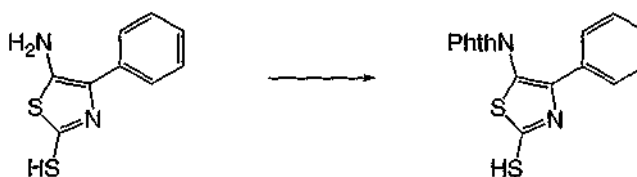


5

A 5-amino-2-(metilsulfinil)-4-feniltiazol (302 mg, 1,36 mmol) en diclorometano (5,0 ml) se añadió ácido 3-cloroperbenzoico en porciones (638 mg, 77 % en peso, 2,9 mmol) con refrigeración a 0 °C. La mezcla se diluyó con diclorometano (3,0 ml) y después de 5 min se permitió de calentar a temperatura ambiente. Después de 3 h, se añadió una cantidad adicional de ácido 3-cloroperbenzoico (305 mg, 77 % en peso, 1,4 mmol) en porciones. Después de 20 h la mezcla se trató con tiosulfato sódico (2 ml, 1,0 M), se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces en diclorometano (100 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar una espuma de color marrón oscuro. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó el 5-amino-2-(metilsulfinil)-4-feniltiazol puro (90 mg, 26 %).

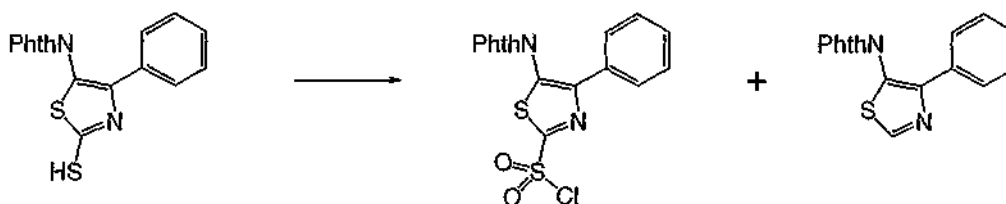
15

Ejemplo 36 5-amino-2-(aminosulfonyl)-4-feniltiazol y 5-amino-4-feniltiazol



5-Amino-2-mercapto-4-feniltiazol (1,01 g, 4,83 mmol) y anhídrido ftálico (716 mg, 4,84 mmol) en ácido acético (20 ml) se calentaron a 100 °C durante 64 h y se permitió que enfriaran. La mezcla se diluyó en agua fría (150 ml) y el precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó a alto vacío (1,46 g, 90 %). La ftalimida está contaminada con una cantidad menor de disulfuro pero se usa sin purificación adicional.

20



25

2-Mercapto-4-fenil-5-ftalimido-tiazol (203 mg, 600 μmol) en ácido acético (4,5 ml) y agua (0,5 ml) a 0 °C se trataron con N-clorosuccinimida (243 mg, 1,82 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, se permitió que calentara a temperatura ambiente durante 1 h y a continuación se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces más con diclorometano (2 x 25 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración al vacío proporcionaron una mezcla (231 mg) de 2-(clorosulfonyl)-4-fenil-5-ftalimido-tiazol (componente principal) con 4-fenil-5-ftalimido-tiazol (aprox. 2:1), que se usó sin purificación.

30

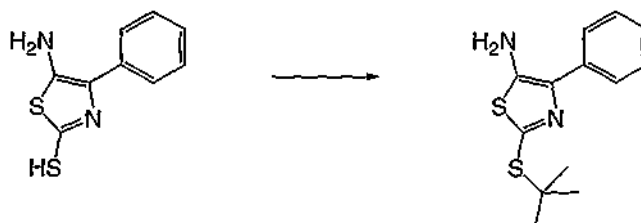


35

La mezcla en bruto de cloruro de sulfonyl con 4-fenil-5-ftalimido-tiazol (231 mg) en diclorometano (10 ml) se trató con amoníaco en metanol (900 μl, 2,0 M) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 10 min la mezcla se

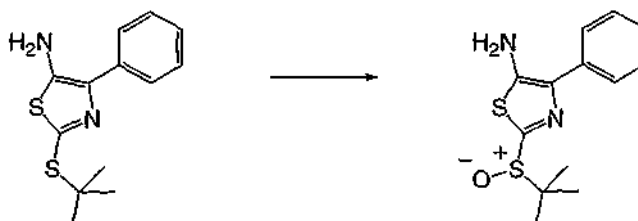
concentró al vacío. El residuo se suspendió en etanol (10 ml), se trató con hidrazina etanólica (660  $\mu$ l, 1,0 M, 660  $\mu$ mol) y se calentó a reflujo. Después de 1,5 h se añadió una porción adicional de hidrazina etanólica (660  $\mu$ l, 1,0 M, 660  $\mu$ mol) y el reflujo continuo durante 15 h. La mezcla enfriada se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó el 5-amino-2-(aminosulfonil)-4-feniltiazol puro (56 mg, 36 % durante 3 etapas) y 5-amino-4-feniltiazol (17 mg, 16 % durante 3 etapas).

Ejemplo 37 5-amino-2-(*terc*-butilsulfanil)-4-feniltiazol



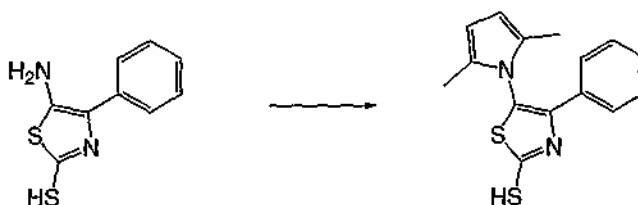
A una suspensión de 5-amino-2-mercapto-4-feniltiazol (210 mg, 1,01 mmol) en agua (1,0 ml) y *terc*-butanol (82 mg, 1,1 mmol) se añadió ácido sulfúrico concentrado (3,0 ml) con refrigeración hasta aproximadamente 20 °C. Después de 1,5 h a temperatura ambiente se añadió una porción adicional de *terc*-butanol en agua (300  $\mu$ l, 1,0 M, 300  $\mu$ mol). Después de 1,5 h la mezcla se vertió en exceso de bicarbonato sódico acuoso y se extrajo tres veces en diclorometano (120 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-amino-2-(*terc*-butilsulfanil)-4-feniltiazol (220 mg, 82 %).

Ejemplo 38 5-amino-2-(*terc*-butilsulfonil)-4-feniltiazol

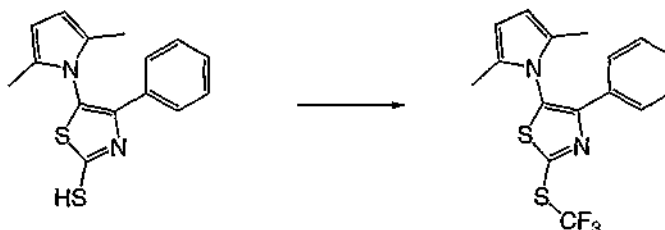


A 5-amino-2-(*terc*-butilsulfanil)-4-feniltiazol (102 mg, 385  $\mu$ mol) en ácido acético (5,0 ml) se añadió peróxido de hidrógeno acuoso (218  $\mu$ l, 30 % en peso, 1,9 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 5 h la mezcla se repartió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con diclorometano (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío para producir 5-amino-2-(*terc*-butilsulfonil)-4-feniltiazol básicamente puro (110 mg, cuant.).

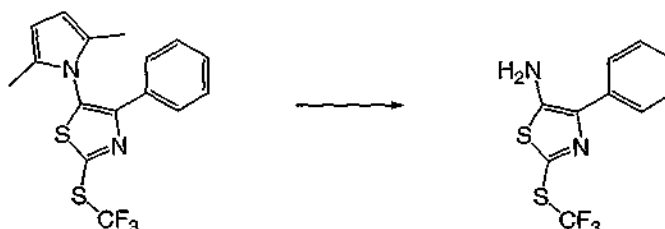
Ejemplo 39 5-amino-4-fenil-2-(trifluorometilsulfanil)thiazol



Una suspensión de 5-amino-2-mercapto-4-feniltiazol (503 mg, 2,41 mmol) en ácido acético (5,0 ml) se trató con hexano-2,5-diona (290  $\mu$ l, 2,47 mmol) a temperatura ambiente durante 14 h y a continuación se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla se hizo homogénea a reflujo y después de la refrigeración depositó un precipitado que se recuperó por filtración, se lavó con ácido acético (3 x 1,0 ml) y se secó al vacío para producir el pirrolidinotiazol puro (624 mg, 90 %) en forma de un sólido microcristalino de color amarillo brillante.

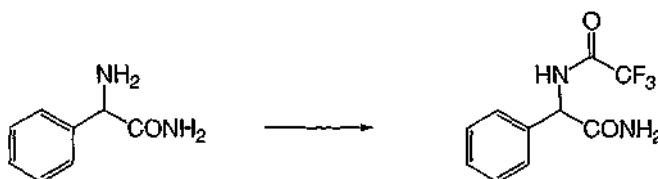


Una solución del mercapto-tiazol (201 mg, 701  $\mu\text{mol}$ ) y carbonato potásico (291 mg, 2,11 mmol) en DMF (2,0 ml) se saturó con yoduro de trifluorometilo por burbujeo durante 5 min, y el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 50  $^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. La mezcla enfriada se saturó de nuevo con yoduro de trifluorometilo, y se calentó a 100  $^{\circ}\text{C}$  durante 1,5 h. La mezcla se saturó una vez más con yoduro de trifluorometilo, se llevó de nuevo a 100  $^{\circ}\text{C}$  (24 h en total) y se permitió que enfriara. La mezcla se vertió en agua y se extrajo tres veces en acetato de etilo (100 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó (trifluorometilsulfanil)-tiazol el puro (72 mg, 29 %) en forma de una película cristalina incolora.



Una suspensión del tiazol (72 mg) y clorhidrato de hidroxilamina (71 mg, 1,0 mmol) en etanol (5,0 ml) se calentó a reflujo durante 17 h, se diluyó con ácido acético (3 ml), se calentó a reflujo durante un periodo adicional de 2 h, y se concentró hasta aproximadamente 3 ml. La mezcla enfriada se trató con hidroxilamina acuosa (1,0 ml, 50 % en peso) y se llevó de nuevo a reflujo durante 42 h. La mezcla se trató con agua (50 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo tres veces en diclorometano (100 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó el 5-amino-4-fenil-2-(trifluorometilsulfanil)tiazol puro (12,5 mg, 22 %).

Ejemplo 40 5-amino-4-fenil-2-(trifluorometil)tiazol



Se trató  $\alpha$ -aminofenilacetamida (2,00 g, 13,3 mmol) en metanol (50 ml) a 0  $^{\circ}\text{C}$  con trifluoroacetato de etilo (3,2 ml, 27 mmol) durante 30 min y se permitió que calentara a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío, se hizo homogénea con metanol y se concentró de nuevo la parte superior para proporcionarla trifluoroacetamida pura (3,27 g, cuant.).



La trifluoroacetamida (881 mg, 3,58 mmol) y reactivo de Lawesson (1,45 g, 3,59 mmol) se trataron junto con piridina anhidra (7,2 ml) y la mezcla se calentó a 100  $^{\circ}\text{C}$  durante 20 h. La mezcla enfriada se vertió en bicarbonato sódico

acuoso saturado y se extrajo tres veces en cloroformo (120 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua que contenía una décima parte del volumen de bicarbonato sódico acuoso saturado, y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración al vacío proporcionaron un aceite de color rojo-marrón (829 mg). El producto en bruto se trató con hidróxido sódico acuoso (25 ml, 1,0 N) durante 15 min y se extrajo tres veces en diclorometano (100 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico acuoso (25 ml, 1,0 N) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó el 5-amino-4-fenil-2-(trifluorometil)tiazol puro (65 mg, 7,5 %).

Ejemplo 41 3-amino-4-fenil-1,2,5-tiadiazol

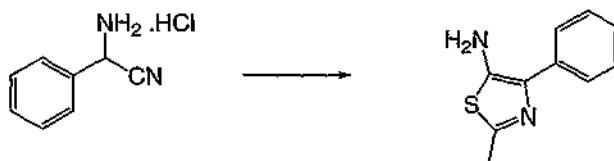


A una solución de monocloruro de azufre (24,0 g, 178 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C se añadió clorhidrato de  $\alpha$ -aminofenilacetnitrilo (10,0 g, 59,3 mmol) en porciones durante 20 min. Después de 40 min la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 20 min, se diluyó con DMF (20 ml) y se agitó durante un periodo adicional de 20 h antes de verterlo en agua con hielo. La mezcla se extrajo con éter (200 ml), se filtró, y se extrajo dos veces más con éter (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar 3-cloro-4-fenil-1,2,5-tiadiazol en forma de un aceite de color naranja móvil (10,1 g, 87 %). La destilación de corto recorrido de este aceite (9,35 g) a presión reducida proporcionó un aceite incoloro, de color transparente (7,75 g, 83 %) que cristalizó después de un periodo de reposo.



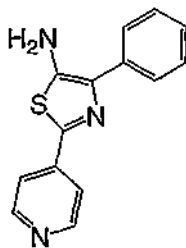
3-Cloro-4-fenil-1,2,5-tiadiazol (3,19 g, 16,2 mmol) en THF (32 ml) a 0 °C se trató gota a gota con una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio en THF (17,0 ml, 1,0 M, 17,0 mmol). Después de 10 min la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1,5 h, se trató con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo tres veces en éter (300 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. *El residuo* se disolvió en metanol (50 ml) y trietilamina (0,5 ml) se calentó a reflujo durante 15 h y se concentró de nuevo al vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 3-amino-4-fenil-1,2,5-tiadiazol (1,96 g, 68 %) en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 42 5-amino-2-metil-4-feniltiazol



A una suspensión de clorhidrato de  $\alpha$ -aminofenilacetnitrilo (3,37 g, 20,0 mmol) y azufre en polvo (641 mg, 20,0 mmol) en etanol (20 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (4,18 ml, 30,0 mmol) y después acetaldehído (2,3 ml, 41 mmol). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 60-70 °C durante 1 h. La mezcla enfriada se filtró y se concentró al vacío, y el residuo se trató con etanol (20 ml) y ácido clorhídrico (20 ml, 1 N) durante 15 h. La mezcla se trató con carbonato sódico acuoso y se extrajo tres veces en acetato de etilo (300 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un aceite de color marrón oscuro. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-amino-2-metil-4-feniltiazol (1,31 g, 34 %), que cristalizó a partir de tolueno.

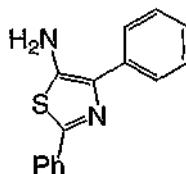
## Ejemplo 43 5-amino-2-metil-4-feniltiazol



- 5 Una suspensión de clorhidrato de  $\alpha$ -aminofenilacetonitrilo (1,69 g, 10,0 mmol), azufre en polvo (321 mg, 10,0 mmol) y 4-piridinacarboxaldehído (1,91 ml, 20,0 mmol) en etanol (10 ml) se trató con trietilamina (2,09 ml, 15,0 mmol), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 80 min. La mezcla enfriada se diluyó con etanol (5 ml) y se trató con hidroxilamina acuosa (700  $\mu$ l, 50 % en peso, 11 mmol) a temperatura ambiente durante 15 h, y se diluyó con diclorometano (50 ml). Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la fase acuosa separada se extrajo dos veces más con diclorometano (100 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar una espuma oleosa de color marrón oscuro (3,23 g). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-amino-2-(4-piridil)-4-feniltiazol (1,41 g, 56 %).

## Ejemplo 44 2,4-difeniltiazol-5-amina

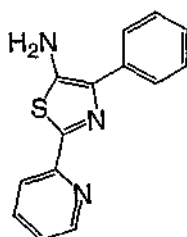
15



La 2,4-difeniltiazol-5-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en K. Gewald, H. Schonfelder, U. Hain; J. Prakt. Chem., 1974, 361, 299-303.

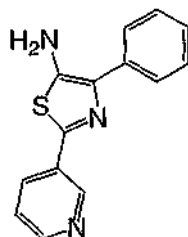
20

## Ejemplo 45 4-fenil-2-(piridin-2-il)tiazol-5-amina



- 25 La 4-fenil-2-(piridin-2-il)tiazol-5-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en K. Gewald, H. Schonfelder, U. Hain; J. Prakt. Chem., 1974, 361, 299-303.

## Ejemplo 46 4-fenil-2-(piridin-3-il)tiazol-5-amina

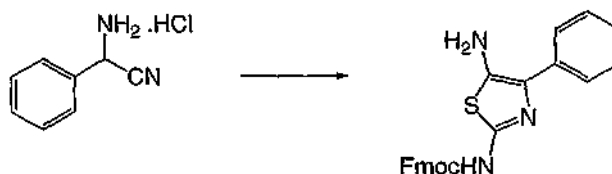


30

La 4-fenil-2-(piridin-3-il)tiazol-5-amina se preparó de acuerdo con los procedimientos que se describen en K. Gewald, H. Schonfelder, U. Hain; J. Prakt. Chem., 1974, 361, 299-303.

Ejemplo 47 5-amino-2-(Fmoc-amino)-4-feniltiazol

5



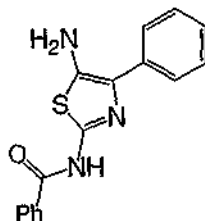
Una suspensión de clorhidrato de  $\alpha$ -aminofenilacetonitrilo (3,19 g, 18,9 mmol) y Fmoc-isotiocianato (5,31 g, 18,9 mmol) en DCM se trató con etildiisopropilamina (3,62 ml, 20,8 mmol) a 0 °C durante 1 h y a continuación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-amino-2-(Fmoc-amino)-4-feniltiazol (3,75 g, 48 %).

15 Ejemplo 48 N-(5-amino-4-feniltiazol-2-il)acetamida



La N-(5-amino-4-feniltiazol-2-il)acetamida se preparó de acuerdo con procedimientos similares a los que se han descrito en el ejemplo 47.

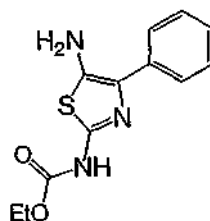
Ejemplo 49 N-(5-amino-4-feniltiazol-2-il)benzamida



25 La N-(5-amino-4-feniltiazol-2-il)benzamida se preparó de acuerdo con procedimientos similares a los que se han descrito en el ejemplo 47.

Ejemplo 50 5-amino-4-feniltiazol-2-ilcarbamato de etilo

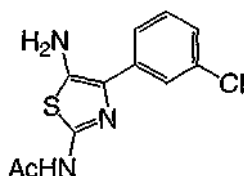
30



El 5-amino-4-feniltiazol-2-ilcarbamato de etilo se preparó de acuerdo con procedimientos similares a los que se han descrito en el ejemplo 47.

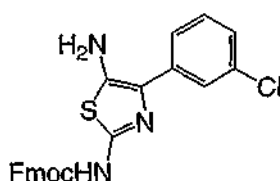
35

Ejemplo 51 N-(5-amino-4-(2-clorofenil)tiazol-2-il)acetamida



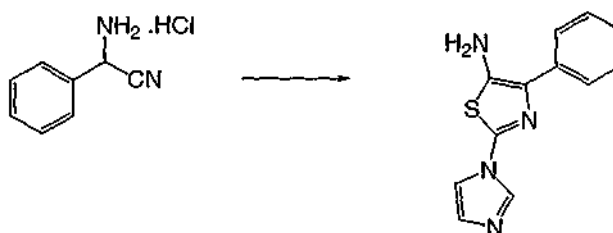
- 5 La N-(5-amino-4-(2-clorofenil)tiazol-2-il)acetamida se preparó de acuerdo con procedimientos similares a los que se han descrito en el ejemplo 47.

Ejemplo 52 5-amino-4-(2-clorofenil)tiazol-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo



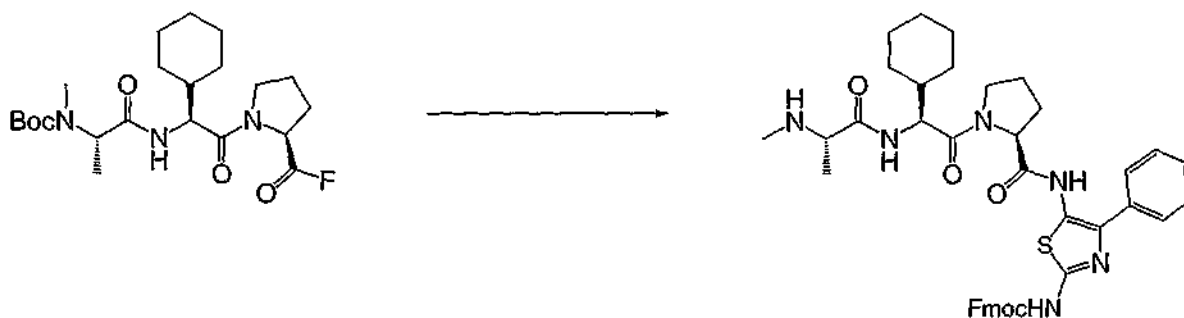
- 10 El 5-amino-4-(2-clorofenil)tiazol-2-ilcarbamato de (9H-fluoren-9-il)metilo se preparó de acuerdo con procedimientos similares a los que se han descrito en el ejemplo 47.

15 Ejemplo 53 5-amino-2-(1-imidazolil)-4-feniltiazol



- 20 Una suspensión de clorhidrato de  $\alpha$ -aminofenilacetonitrilo (5,01 g, 29,7 mmol) y tiocarbonil diimidazol (5,30 g, 29,7 mmol) en DCM (100 ml) se trató con etildiisopropilamina (5,69 ml, 32,7 mmol) a 0 °C durante 15 min y a continuación a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y agua (150 ml), y se extrajo tres veces en diclorometano (300 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para dar un aceite de color marrón oscuro (8,18 g). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-amino-2-(1-imidazolil)-4-feniltiazol (2,47 g, 34 %).
- 25

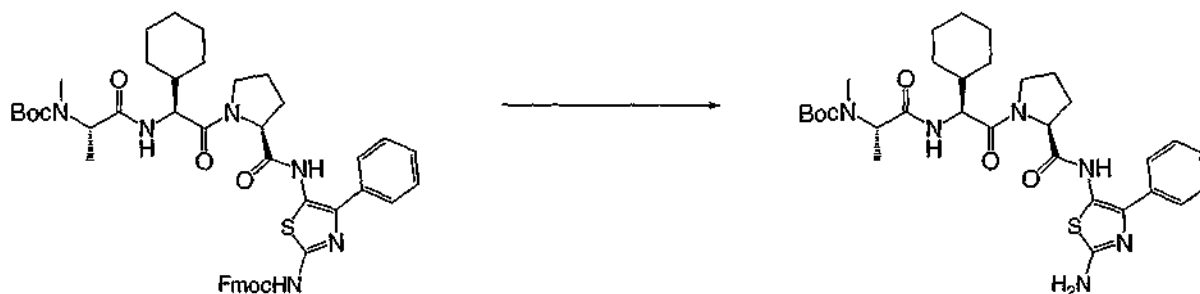
Ejemplo 54 amida de péptido MeAla-Chg-Pro de 2,5-diamino-4-feniltiazol



- 30 5-Amino-2-(Fmoc-amino)-4-feniltiazol (250 mg, 605  $\mu$ mol) se trató con el fluoruro de ácido (730  $\mu$ mol; forma derivada Boc-MeAla-Chg-Pro-OH tal como se ha descrito anteriormente) y piridina (147  $\mu$ l, 1,82 mmol) en diclorometano (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 6 días. La mezcla se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo



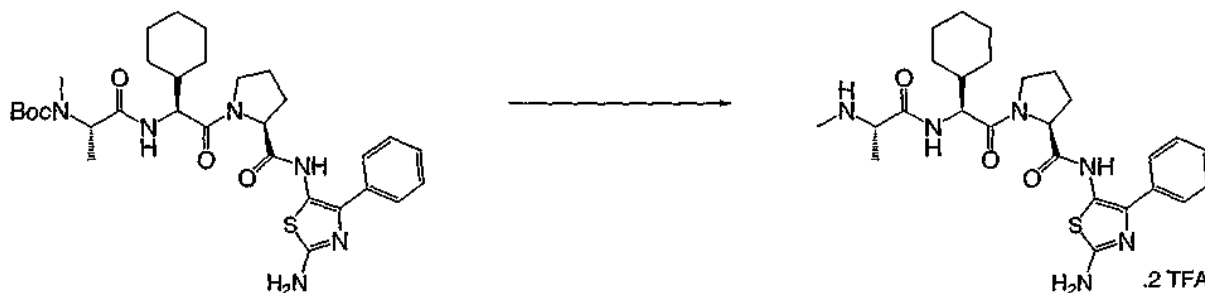
tres veces en diclorometano (100 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para producir la amida de péptido en bruto en forma de un aceite de color amarillo (525 mg), que se usó posteriormente sin purificación.



5

La amida de péptido en bruto en DMF (9,0 ml) se trató con piperidina (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 20 min y después se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó la amida de péptido de 2,5-diamino-4-feniltiazol (228 mg, 61 % durante 2 etapas).

10

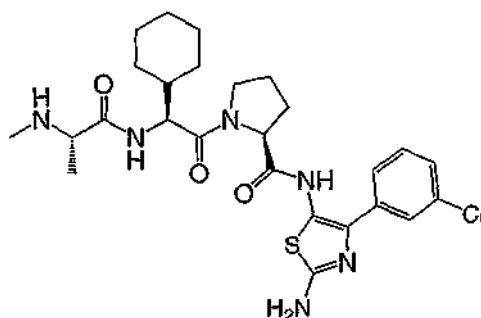


15

La amida de péptido en bruto (48 mg, 78  $\mu$ mol) en diclorometano (2,0 ml) se trató con ácido trifluoroacético (2,0 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío, se hizo homogénea con diclorometano y se concentró de nuevo. El residuo se purificó por HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo/agua) para producir la sal del ácido trifluoroacético de amida de péptido desprotegido (42 mg, 73 %) en forma de un sólido de color blanco amorfo.

20

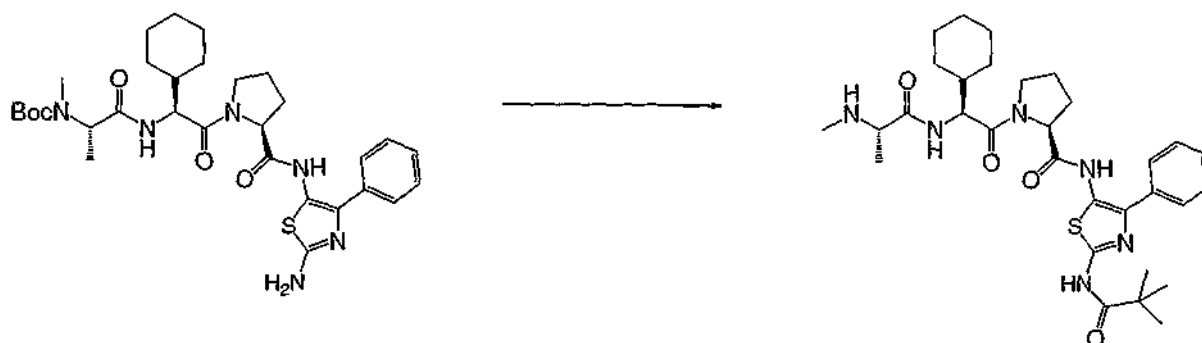
Ejemplo 55 amida de péptido MeAla-Chg-Pro de 2,5-diamino-4-(3-clorofenil)thiazol



La amida de péptido MeAla-Chg-Pro de 2,5-diamino-4-(3-clorofenil)thiazol se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito en el ejemplo 55.

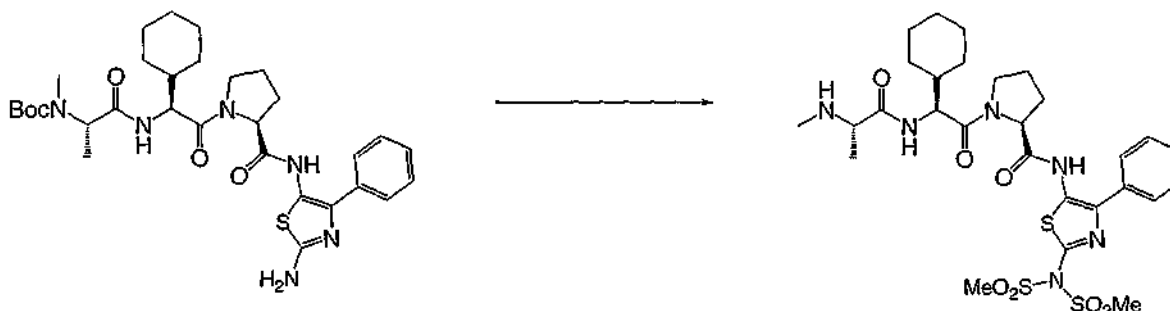
25

Ejemplo 56 amida de MeAla-Chg-Pro de 5-amino-2-(pivaloilamino)-4-feniltiazol



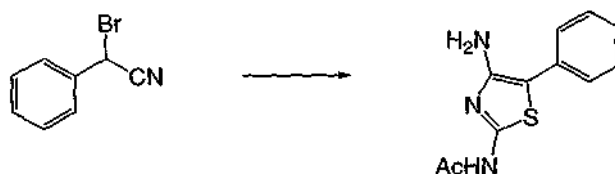
- 5 El amino-tiazol de Boc-péptido (48 mg, 78  $\mu$ mol) y etildiisopropilamina (140  $\mu$ l, 0,80 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se trataron con cloruro de pivaloilo (50  $\mu$ l, 0,40 mmol) a temperatura ambiente durante 3 h, y a continuación con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces en diclorometano (60 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El aceite en bruto se trató con ácido trifluoroacético (5,0 ml) en diclorometano (5,0 ml) a temperatura ambiente durante 20 min.
- 10 La mezcla se concentró al vacío, se hizo homogéneo con diclorometano y se concentró de nuevo. El residuo se disolvió en ácido acético acuoso (50 %) para purificación por HPLC preparativa en fase inversa (acetonitrilo/agua) para producir la sal de ácido trifluoroacético de amida del péptido puro (38 mg, 68 % durante 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco amorfo.

15 Ejemplo 57 amida de MeAla-Chg-Pro de 5-amino-2-(pivaloilamino)-4-feniltiazol



- 20 El amino-tiazol de Boc-péptido (38 mg, 62  $\mu$ mol) y etildiisopropilamina (107  $\mu$ l, 0,61 mmol) en diclorometano (2,0 ml) se trataron con cloruro de metanosulfonilo (24  $\mu$ l, 0,31 mmol) a temperatura ambiente durante 20 min, y la continuación con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces en diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El aceite en bruto se trató con ácido trifluoroacético (4 ml) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla se concentró al vacío, se hizo homogénea con diclorometano y se concentró de nuevo. El residuo se disolvió en ácido acético acuoso (50 %) para purificación por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo/agua) para producir la sal de ácido trifluoroacético de amida de péptido puro (11 mg, 23 % durante 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco amorfo.

30 Ejemplo 57 2-(acetilamino)-4-amino-5-feniltiazol

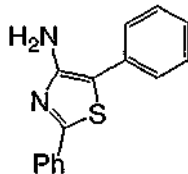


- 35  $\alpha$ -Bromofenilacetonitrilo (1,08 g, 5,48 mmol) en etanol (10 ml) se trató con N-acetiltiourea (649 mg, 5,49 mmol) a temperatura ambiente durante 4 h, y que a continuación se calentó a reflujo durante 3,5 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío y que a continuación se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía

ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(acetilamino)-4-amino-5-feniltiazol (295 mg, 23 %).

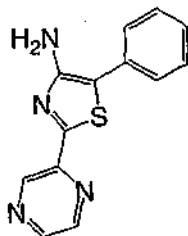
Ejemplo 58 2,5-difeniltiazol-4-amina

5



La 2,5-difeniltiazol-4-amina se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito el ejemplo 57.

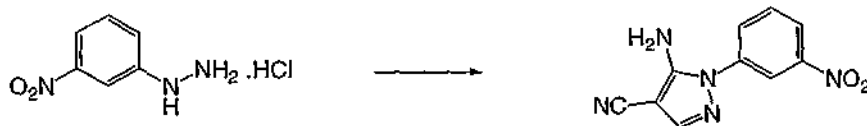
10 Ejemplo 59 5-fenil-2-(pirazin-2-il)tiazol-4-amina



La 5-fenil-2-(pirazin-2-il)tiazol-4-amina se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito el ejemplo 57.

15

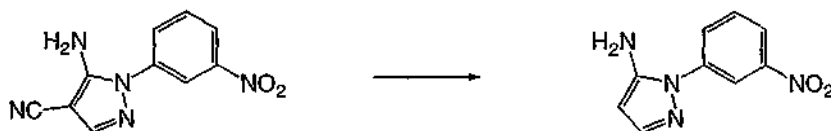
Ejemplo 60 5-amino-1-(3'-nitrofenil)pirazol



20

El clorhidrato de 3-nitrofenilhidrazina (7,03 g, 36,3 mmol), diisopropiletilamina (9,5 ml, 54,5 mmol) y etanol (60 ml) se agitaron en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió etoximetilmalononitrilo (4,52 g, 36,3 mmol), tras lo cual la reacción se calentó a reflujo durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se retiró a presión reducida hasta que precipitó el precipitado. El sólido se filtró para producir 6,54 g del producto reciclado (rendimiento de un 78 %).

25

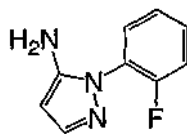


30

5-amino-1-(3'-nitrofenil)-4-cianopirazol (559 mg, 2,44 mmol) y ácido fosfórico (86 %, 6 ml) se calentaron a reflujo a 170 °C durante 15 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó con hidróxido de amonio. Los extractos orgánicos se extrajeron tres veces con éter dietílico (40 ml en total), se lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La retirada del disolvente dio 5-amino-1-(3'-nitrofenil)-pirazol en forma de un polvo de color amarillo (398 mg, rendimiento de un 80 %).

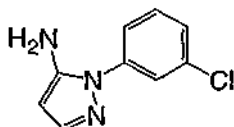
35

Ejemplo 61 1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-amina



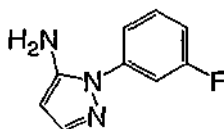
5 La 1-(2-fluorofenil)-1H-pirazol-5-amina se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito en el ejemplo 60.

Ejemplo 62 1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-amina



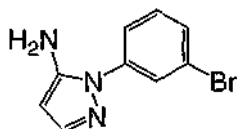
10 La 1-(3-clorofenil)-1H-pirazol-5-amina se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito en el ejemplo 60.

15 Ejemplo 63 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-amina



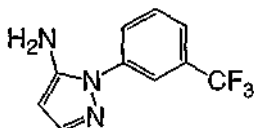
20 La 1-(3-fluorofenil)-1H-pirazol-5-amina se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito en el ejemplo 60.

Ejemplo 64 1-(3-bromofenil)-1H-pirazol-5-amina



25 La 1-(3-bromofenil)-1H-pirazol-5-amina se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito en el ejemplo 60.

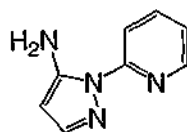
Ejemplo 65 1-(3-triclorometilfenil)-1H-pirazol-5-amina



30 La 1-(3-triclorometilfenil)-1H-pirazol-5-amina se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito en el ejemplo 60.

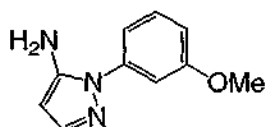
35

Ejemplo 66 1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina



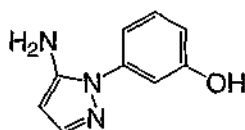
5 La 1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-amina se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito en el ejemplo 60.

Ejemplo 67 1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina



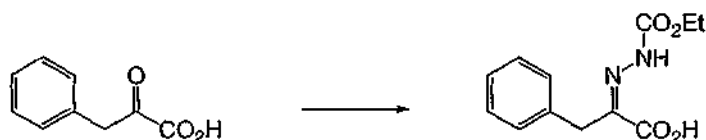
10 La 1-(3-metoxifenil)-1H-pirazol-5-amina se aisló siguiendo la decianación del 5-amino-4-ciano-1-(3'-metoxifenil)pirazol en el ejemplo 60.

15 Ejemplo 67 1-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-amina



20 La 1-(3-hidroxifenil)-1H-pirazol-5-amina se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito en el ejemplo 60.

Ejemplo 68 4-amino-5-fenil-1,2,3-tiadiazol

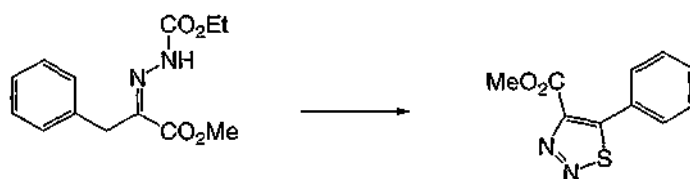


25 Se calentaron ácido fenilpirúvico (25 g, 149 mmol) y carbazato de etilo (16 g, 149 mmol) a reflujo en benceno (225 ml) durante 2 h, y la mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano caliente para producir la hidrazona en forma de un precipitado de color amarillo después de enfriar a temperatura ambiente, se aisló por filtración (30,4 g, 81 %) y se usó sin purificación adicional.

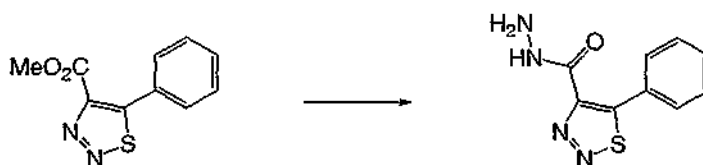
30

35 El diazometano se generó por adición de una solución de Diazald (*N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluenosulfonamida; 18,6 g, 86,9 mmol) en éter dietílico (180 ml) a una solución de hidróxido potásico (18,2 g, 325 mmol) en agua (37 ml) y 2-(2-etoxietoxi)-etanol (37 ml) a 65 °C, gota a gota durante 45 min. De este modo la destilación produjo una solución etérea de diazometano que se añadió directamente a una solución agitada de la hidrazona (10,9 g, 43,5 mmol) en metanol (150 ml) a 0 °C. El sistema se aclaró con exceso de éter dietílico hasta que el destilado se volvió transparente, la mezcla se trató con ácido acético (1 ml), y se concentró al vacío. El aceite resultante se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y bicarbonato sódico (200 ml), y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico. La filtración y la concentración al vacío proporcionaron el éster de metilo en forma de un sólido de color amarillo (10,2 g, 89 %).

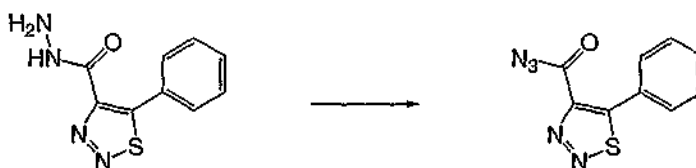
40



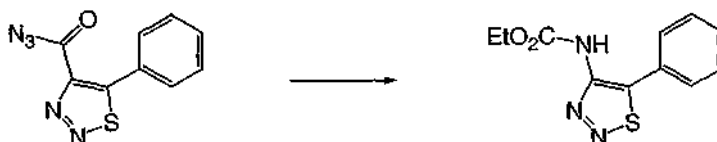
5 El éster de metilo de hidrazona (10,2 g, 38,6 mmol) se trató con cloruro de tionilo (25 ml, 343 mmol) a temperatura ambiente durante 24 h, y la mezcla se concentró al vacío. La cristalización a partir de hexanos proporcionó el éster de metilo de tiadiazol (4,81 g, 56 %).



10 El éster de metilo de tiadiazol (2,79 g, 12,7 mmol) se trató con hidrato de hidrazina (1,09 ml, 93,9 mmol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente durante 24 h, y el precipitado resultante de color blanco se recuperó por filtración. La recristalización en isopropanol proporcionó la tiadiazol-hidrazida (3,99 g, 83 %).

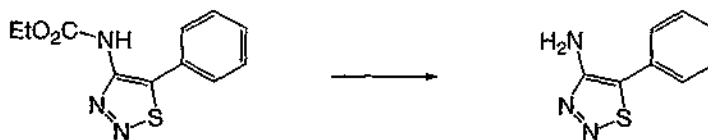


15 La tiadiazol-hidrazida (3,99 g, 18,1 mmol) en agua (40 ml) y ácido clorhídrico concentrado (1,8 ml, 21,9 mmol) se trataron gota a gota con una solución de nitrito sódico (1,52 g, 21,3 mmol) en agua (15 ml) a 0 °C durante 2 h. El precipitado resultante se recuperó por filtración para producir la azida de ácido de tiadiazol en forma de un sólido de color blanquecino (3,95 g, 94 %).



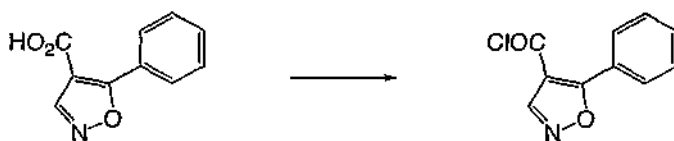
20 De acuerdo con los procedimientos que se describen en K. Masuda *et al.*; Chem. Pharm. Bull., 1981, 29, 1743-1747, la azida de ácido de tiadiazol (3,95 g, 17,1 mmol) se calentó a reflujo en etanol (40 ml) durante 45 min, y la mezcla se concentró al vacío. La cristalización a partir de benceno proporcionó el carbamato de etilo (3,37 g, 74 %).

25

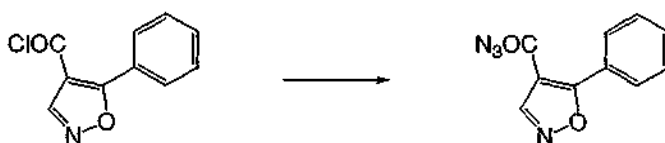


30 El carbamato de etilo (399 mg, 1,60 mmol) y bromuro de hidrógeno en ácido acético (3 ml, 30 % en peso) se calentaron en un recipiente cerrado herméticamente a 80 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se repartió entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml), y la fase orgánica se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 4-amino-5-fenil-1,2,3-tiadiazol (136 mg, 49 %).

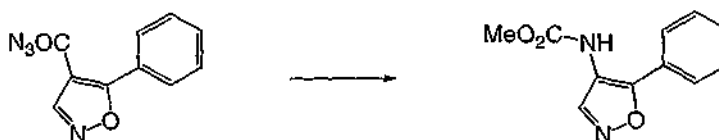
## Ejemplo 69 4-amino-5-fenilisoxazol



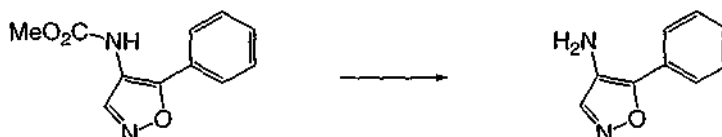
- 5 Ácido 5-fenil-4-isoxazolcarboxílico (460 mg, 2,36 mmol) y cloruro de tionilo (1,71 ml, 23,6 mmol) se calentaron a reflujo durante 3 h, y la mezcla se concentró al vacío para producir el cloruro de ácido que se usó sin purificación.



- 10 El cloruro de ácido en bruto en acetona (7 ml) se trató con una solución de azida sódica (165 mg, 2,62 mmol) en agua (2 ml) a 0 °C durante 1,5 h, y se permitió que calentara a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El sólido de color blanco resultante se lavó con agua y se secó al vacío, y se usó sin purificación.

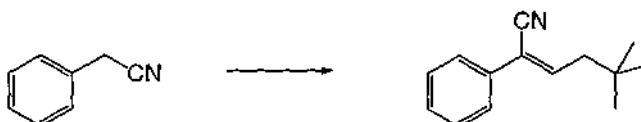


- 15 La de azida de ácido (409 mg, 1,91 mmol) se calentó a reflujo en metanol durante 6 h, y la mezcla se concentró al vacío para producir el carbamato de metilo en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación.



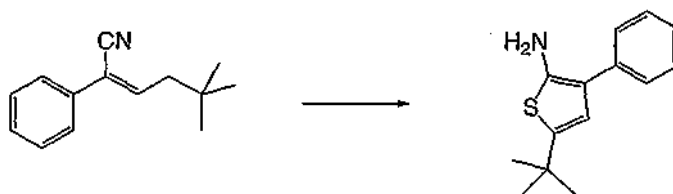
- 20 El carbamato de metilo (378 mg, 1,73 mmol) se trató con ácido bromhídrico (13 ml, 48 % en peso, 115 mmol), se hizo homogéneo con ácido acético (2 ml), y se calentó a 65 °C durante 48 h, y se permitió que enfriara. La mezcla se neutralizó con hidróxido sódico acuoso y se extrajo con acetato de etilo (2 x 125 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para producir 4-amino-5-fenilisoxazol en forma de un sólido de color blanco (193 mg, 70 %).

## Ejemplo 70 Síntesis de 5-alkil-2-amino-3-feniltiofenos



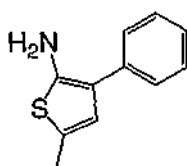
- 30 Cianuro de bencilo (2,33 ml, 20 mmol) se trató con base de Verkade (2,8,9-trimetil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[3.3.3]undecano; 441 mg, 2,0 mmol) y 3,3-dimetilbutiraldehído (2,64 ml, 200 mmol) en metanol (4 ml) y la mezcla se calentó en un recipiente cerrado herméticamente a 45 °C durante 16 h. La mezcla enfriada se concentró al vacío para producir el nitrilo insaturado en forma de un aceite incoloro, que se usó sin purificación.

35



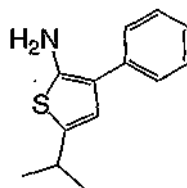
El nitrilo (10,0 mmol), carbonato potásico (2,34 g, 23,4 mmol) y azufre en polvo (330 mg, 10,3 mmol) en etanol (2 ml) se calentaron en un recipiente cerrado herméticamente a 160 °C durante 24 h. La mezcla enfriada se diluyó con agua, se extrajo dos veces en éter dietílico y las sustancias orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 5-amino-2-terc-butil-4-feniltiazol (75 %).

Ejemplo 71 5-metil-3-feniltiofen-2-amina



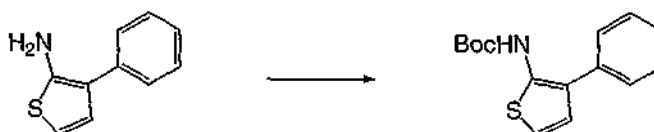
La 5-metil-3-feniltiofen-2-amina se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito en el ejemplo 70.

Ejemplo 72 5-isopropil-3-feniltiofen-2-amina



La 5-isopropil-3-feniltiofen-2-amina se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito en el ejemplo 70.

Ejemplo 73 2-amino-5-cloro-3-feniltiofeno



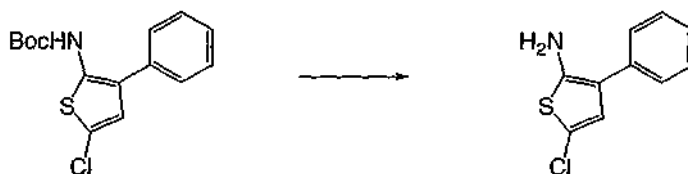
El 2-Amino-3-fenil-tiofeno (12,0 mmol) en THF (7 ml) se trató con dicarbonato de di-terc-butilo (2,97 g, 13,3 mmol) y diisopropiletilamina (3,15 ml, 18,1 mmol) a temperatura ambiente durante 60 h, y la mezcla se concentró al vacío. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(N-Boc-amino)-3-fenil-tiofeno (1,98 g, 59 %).



A 2-(N-Boc-amino)-3-fenil-tiofeno (89 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (4 ml) a 0 °C se añadió lentamente N-clorosuccinimida (48 mg, 0,36 mmol), y se permitió que la mezcla calentara a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con agua, y la fase orgánica se concentró al vacío. La cromatografía



ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-(*N*-Boc-amino)-5-cloro-3-fenil-tiofeno (66 mg, 66 %).

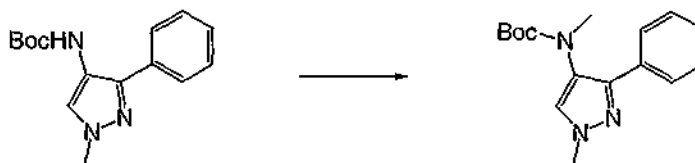


5 2-(*N*-Boc-amino)-5-cloro-3-fenil-tiofeno (66 mg, 0,21 mmol) se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se diluyó con DMF (1 ml) y los materiales más volátiles se retiraron a presión reducida. La solución de DMF resultante de 2-amino-5-cloro-3-feniltiofeno se usó en la siguiente etapa de acoplamiento sin purificación.

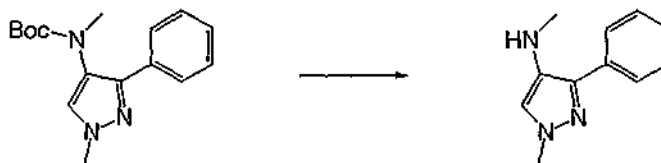
10 Ejemplo 74 1-Metil-4-(metilamino)-3-fenilpirazol



15 A 1-metil-4-amino-3-fenilpirazol (572 mg, 3,30 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (799 mg, 3,66 mmol) en THF (10 ml) y agua (3 ml) se añadió gota a gota bicarbonato sódico acuoso saturado (3 ml, 1,2 M, 3,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h y después se vertió en ácido cítrico acuoso (0,5 M) y se extrajo tres veces en éter (100 ml en total). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para producir el carbamato en bruto en forma de un aceite de color marrón (920 mg), que se usó posteriormente sin purificación.

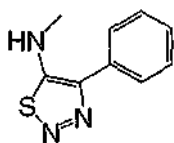


25 Una suspensión de hidruro sódico en aceite mineral (327 mg, 60 % en peso, 8,18 mmol) se lavó con THF (2 3 5 ml) y se suspendió en THF (3,0 ml) a 0 °C. A ésto se añadió gota a gota el pirazol (744 mg, 2,72 mmol) en THF (5,0 ml), y después de 15 min, yoduro de metilo (187 µl, 3,00 mmol). Después de un periodo adicional de 30 min a 0 °C la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se trató con cloruro de amonio acuoso saturado y agua suficiente para disolver los sólidos. La mezcla se extrajo tres veces en éter (120 ml en total), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para producir el carbamato de *N*-metilo en bruto en forma de un aceite de color ámbar (750 mg, 96 %), que se usó sin purificación.



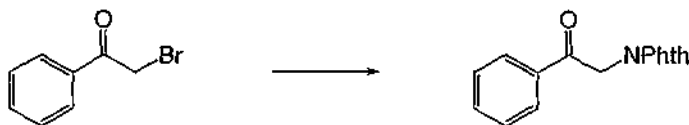
35 El carbamato de *N*-metilo en bruto en DCM (1,0 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,0 ml) a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla se concentró al vacío, se hizo homogénea con diclorometano y se concentró de nuevo para producir 1-metil-4-(metilamino)-3-fenilpirazol básicamente puro (150 mg, cuant.) en forma de un aceite de color marrón.

Ejemplo 75 N-metil-4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-amina

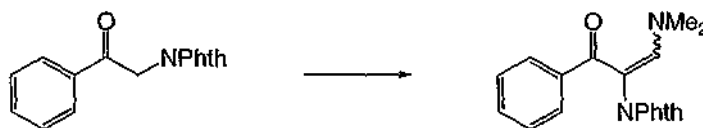


- 5 La N-metil-4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-amina se preparó usando los mismos procedimientos que se han descrito en el ejemplo 74.

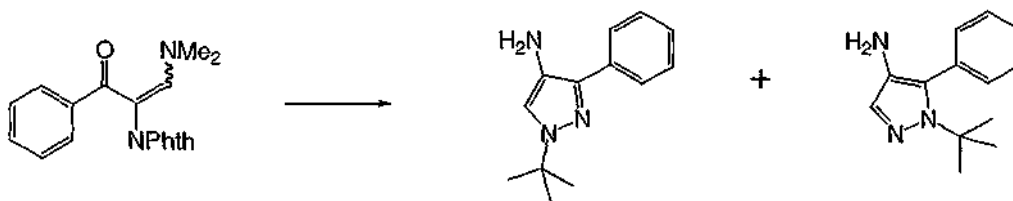
Ejemplo 76 1-terc-Butil-4-amino-3-fenilpirazol y 1-terc-butil-4-amino-5-fenilpirazol



- 10 Una solución de 2-bromoacetofenona (30,0 g, 151 mmol) en DMF (120 ml) se trató con ftalimida potásica (30,8 g, 166 mmol) en porciones a temperatura ambiente, y a continuación se calentó a 40 °C durante 3,5 h. La mezcla enfriada se vertió en agua (600 ml) y se extrajo con cloroformo (300 ml y la continuación 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido sódico (200 ml, 0,2 N), agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El sólido resultante de color crema se suspendió en éter (100 ml), se recuperó por filtración, se lavó con éter (100 ml) y se secó al vacío para producir 2-ftalimido-acetofenona pura en forma de un sólido de color blanco (34,3 g, 86 %).



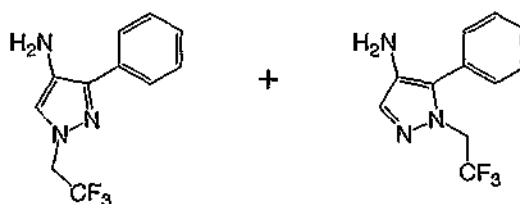
- 20 De acuerdo con los procedimientos que se describen en C. Chen, K. Wilcoxon, J. R. McCarthy; Tetrahedron Lett., 1988, 39, 8229-8232 una suspensión de 2-ftalimidoacetofenona (13,3 g, 50,0 mmol) en dimetilformamida dimetil acetal (26,7 ml, 200 mmol) se calentó a reflujo durante 28 h y se concentró al vacío. El aceite resultante de color ámbar se cristalizó a partir de isopropanol (100 ml) y se lavó con isopropanol (2 x 5 ml) para producir 3-(dimetilamino)-1-fenil-2-ftalimido-2-propen-1-ona en forma de agujas de color amarillo (13,7 g, 85 %).



- 30 Una mezcla de 3-(dimetilamino)-1-fenil-2-ftalimido-2-propen-1-ona (3,00 g, 9,38 mmol) y clorhidrato de *terc*-butil hidrazina (1,29 g, 10,3 mmol) en etanol (94 ml) y agua (9,4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 64 h y a continuación calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla enfriada se trató con hidrazina (590 ml, 18,8 mmol) y se llevó a reflujo durante 75 min. Al enfriar y dejar reposar a temperatura ambiente, se formó un precipitado. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con una mezcla de etanol (5 ml) y agua (0,5 ml), y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre éter (250 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) diluido con agua (100 ml), y la fase acuosa se extrajo dos veces más con éter (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para dar un sólido de color pálido (1,92 g). La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) proporcionó 1-*terc*-butil-4-amino-3-fenilpirazol (1,52 g, 75 % durante 2 etapas) y 1-*terc*-butil-4-amino-5-fenilpirazol (114 mg, 6 % durante 2 etapas).

40

Ejemplo 77 1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-amina e 1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-fenil-1H-pirazol-4-amina



- 5 1-(2,2,2-trifluoroetil)-3-fenil-1H-pirazol-4-amina y 1-(2,2,2-trifluoroetil)-5-fenil-1H-pirazol-4-amina se prepararon del mismo modo a partir de 2,2,2-trifluoroetilhidrazina de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el ejemplo 76.

Ejemplo 78 ensayos de inhibición de IAP

- 10 En los siguientes experimentos se usó un dominio BIR quimérico denominado MLXBIR3SG en el que 11 de 110 restos corresponden a los encontrados en XIAP-BIR3, mientras que el resto corresponde a ML-IAP-BIR. Se mostró que la proteína quimérica MLXBIR3SG se une e inhibe la caspasa-9 significativamente mejor que cualquiera de los dominios BIR nativos, pero se une a péptidos basados en Smac y Smac maduro con afinidades similares a las del ML-IAP-BIR nativo. La inhibición mejorada de la caspasa-9 del dominio MLXBIR3SG de BIR quimérico se ha correlacionado con un aumento de la inhibición de la apoptosis inducida por doxorubicina cuando se transfecta en células MCF7.

#### Secuencia de MLXBIR3SG:

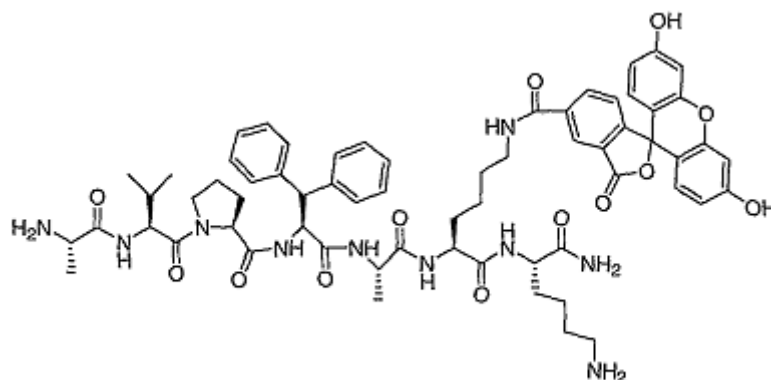
MGSSHHHHHSSGLVPRGSHMLETEEEEEEGAGATLSRGPAPFGMGSEELRLASFYDWP  
 LTAEVPELLAAAGFFHTGHQDKVRCFFCYGGLQSWKRGDDPWTEHAKWFPGCQFLLR  
 SKGQEYINNIHLTHSL (SEC ID N°: 1)

#### 20 Ensayo de Unión a Péptidos por TR-FRET

- Los experimentos de competición por Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo se realizaron en el Lector de Recuentos de etiquetas múltiples Wallac Victor2 (Perkin Elmer Life y Analytical Sciences, Inc.) de acuerdo con los procedimientos de Kolb *et al.* (Journal of Biomolecular Screening, 1996, 1 (4): 203). Se preparó un cóctel de reactivos que contiene MLXBIR3SG marcado con his 300 nM; péptido SMAC biotinilado 200 nM (AVPI); 5 µg/ml de aloficocianina anti-his (XL665) (CISBio International); y 200 ng/ml de estreptavidina-europio (Perkin Elmer) en tampón reactivo (Tris 50 mM [pH 7,2], NaCl 120 mM, globulinas de especie bovina al 0,1 %, DTT 5 mM y octilglucósidos al 0,05 %). (Como alternativa, este cóctel se puede preparar usando anti-His marcado con europio (Perkin Elmer) y estreptavidina-aloficocianina (Perkin Elmer) a concentraciones de 6,5 nM y 25 nM, respectivamente). El cóctel de reactivo se incubó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de la incubación, el cóctel se añadió a diluciones a 1:3 en serie de un compuesto antagonista (concentración de partida de 50 µM) en placas FIA de color negro de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Inc.). Después de un periodo de incubación de 90 minutos a temperatura ambiente, la fluorescencia se leyó con filtros para la excitación del europio (340 nm) y para las longitudes de onda de emisión de europio (615 nm) y una aloficocianina (665 nm). Los datos del antagonista se calcularon como una relación de la señal de emisión de aloficocianina a 665 nm a la de la emisión de europio a 615 nm (estas relaciones se multiplicaron por un factor de 10.000 para facilitar la manipulación de los datos). Los valores resultantes se representaron gráficamente como una función de la concentración de antagonista y se ajustaron a una ecuación de 4 parámetros usando el software Kaleidograph (Synergy Software, Reading, PA). Las indicaciones de la potencia antagonista se determinaron a partir de los valores de la  $CI_{50}$ . Se encontró que los compuestos de la invención tienen actividad inhibitoria de IAP que se demostró en este ensayo.

#### Ensayo de Unión a Péptidos por Polarización de Fluorescencia

- 45 Los experimentos de polarización se realizaron en un Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp.) de acuerdo con 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, GE, Ed.) páginas 128-137, de Bellingham, WA. Las muestras para medidas de afinidad de polarización de fluorescencia se prepararon mediante la adición de diluciones en serie a 1:2 a partir de una concentración final de 5 µM de MLXBIR3SG en tampón de polarización (Tris 50 mM [pH 7,2], NaCl 120 mM, globulinas de especie bovina al 1 %, DTT 5 mM y octilglucósido al 0,05 %) a AVPd<sub>i</sub>-Phe-NH<sub>2</sub> conjugado con 5-carboxifluoresceína (AVP-DipHE-FAM) a una concentración final de 5 nM.

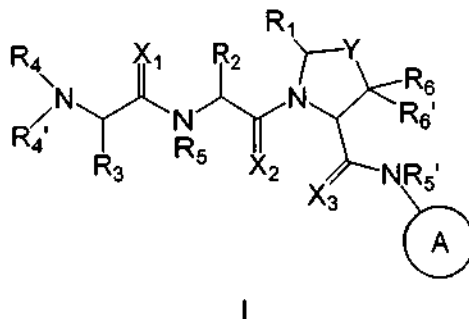


**Sonda de AVP-diPhe-FAM**

5 Las reacciones se leyeron después de un periodo de incubación de 10 minutos a temperatura ambiente con filtros de  
 corte estándar para el fluoróforo de fluoresceína ( $\lambda_{ex} = 485 \text{ nm}$ ;  $\lambda_{em} = 530 \text{ nm}$ ) en placas de HE96 de color negro de  
 96 pocillos (Molecular Devices Corp.). Los valores de fluorescencia se representaron gráficamente como una función  
 de la concentración de proteína, y las  $Cl_{50}$  se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros  
 usando el software Kaleidograph (software Synergy, Reading, PA). Los experimentos de competición se realizaron  
 mediante la adición del MLXBIR3SG a 30 nM a los pocillos que contenían 5 nM de la sonda AVP-DiPhe-FAM así  
 como diluciones en serie a 1:3 de compuestos antagonistas de partida a una concentración de 300  $\mu\text{M}$  en el tampón  
 10 de polarización. Las muestras se leyeron después de un periodo de incubación de 10 minutos. Los valores de  
 polarización de fluorescencia se representaron como una función de la concentración de antagonista, y los valores  
 de  $Cl_{50}$  se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros usando el software Kaleidograph  
 (Synergy software, Reading, PA). Las constantes de inhibición ( $K_i$ ) para los antagonistas se determinaron a partir de  
 los valores de  $IC_{50}$ . Se encontró que los compuestos de la invención tienen actividad inhibidora de IAP que se  
 15 demostró en este ensayo.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre compuestos de fórmula I y sales y solvatos de los mismos:



5 en la que:

$X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son independientemente O o S;

10 Y es  $(CHR_7)_n$ , O o S; en donde n es 1 o 2 y  $R_7$  es H, halógeno, alquilo, arilo, aralquilo, amino, arilamino, alquilamino, aralquilamino, alcoxi, ariloxi o aralquiloxi;

15 A es un heterociclo de 5 miembros que comprende de 1 a 4 heteroátomos opcionalmente sustituidos con amino, hidroxilo, mercapto, halógeno, carboxilo, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, alcocarbonilamino, cicloalquilo, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino o un heterociclo; en donde cada sustitución con alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, cicloalquilo y heterociclo está opcionalmente sustituida con hidroxilo, halógeno, mercapto, carboxilo, alquilo, alcoxi, haloalquilo, amino, nitro, ciano, cicloalquilo, arilo o un heterociclo;

$R_1$  es H o  $R_1$  y  $R_2$  forman juntos un anillo de 5-8 miembros;

20  $R_2$  es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, un heterociclo o heterociclilalquilo; cada uno opcionalmente sustituido con hidroxilo, mercapto, halógeno, amino, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alcoxi o alquiltio;

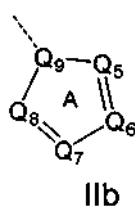
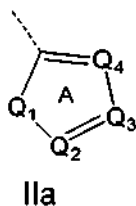
$R_3$  es H o alquilo;

25  $R_4$  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;

$R_5$ , y  $R_5'$  son cada uno independientemente H o alquilo;

$R_6$ , y  $R_6'$  son cada uno independientemente H, alquilo, arilo o aralquilo.

30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A tiene la fórmula IIa o IIb:



en las que:

35  $Q_1$  es  $NR_8$ , O o S;

$Q_2$ ,  $Q_3$ ,  $Q_4$ ,  $Q_5$ ,  $Q_6$ ,  $Q_7$  y  $Q_8$  son independientemente  $CR_9$  o N;

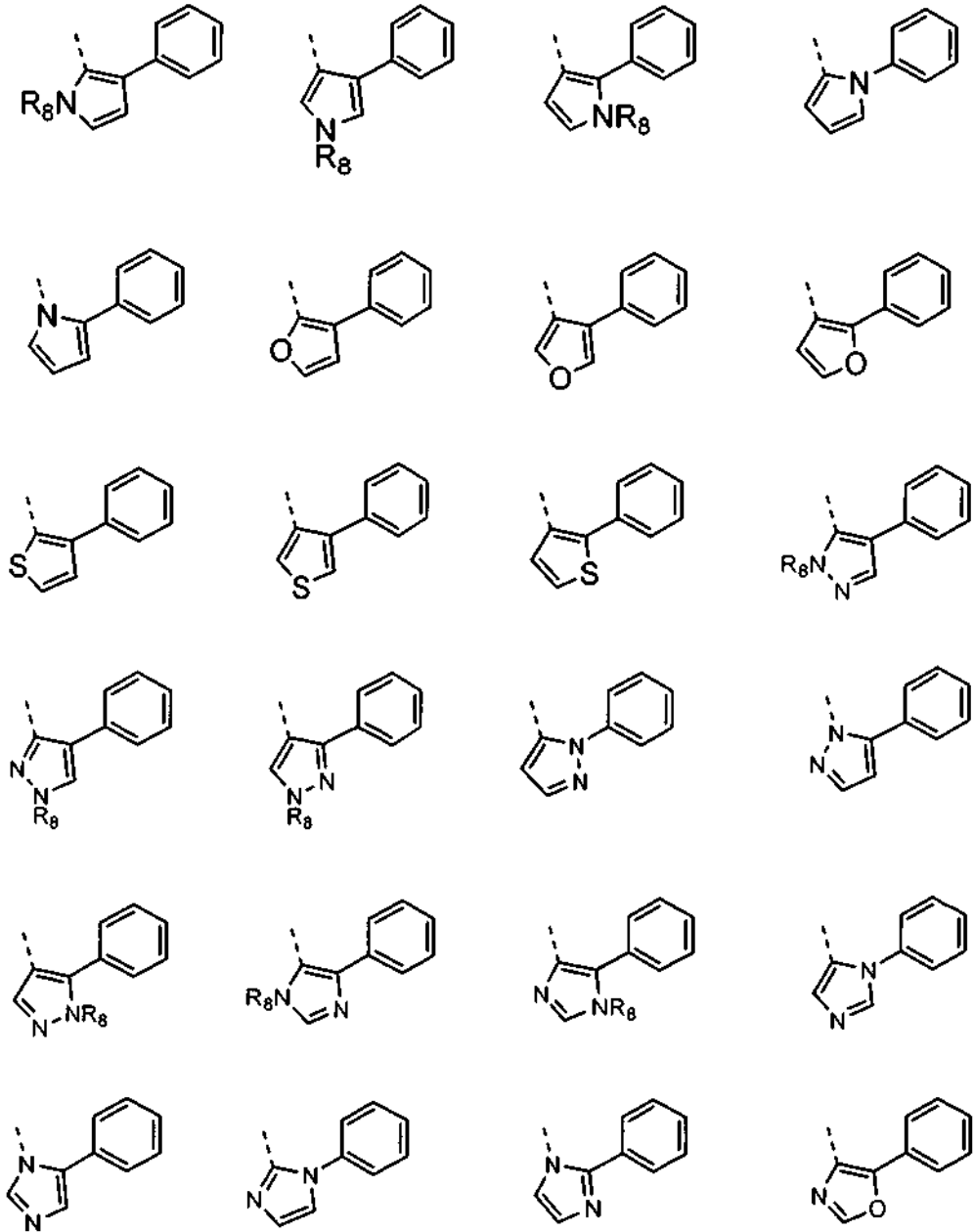
en las que:

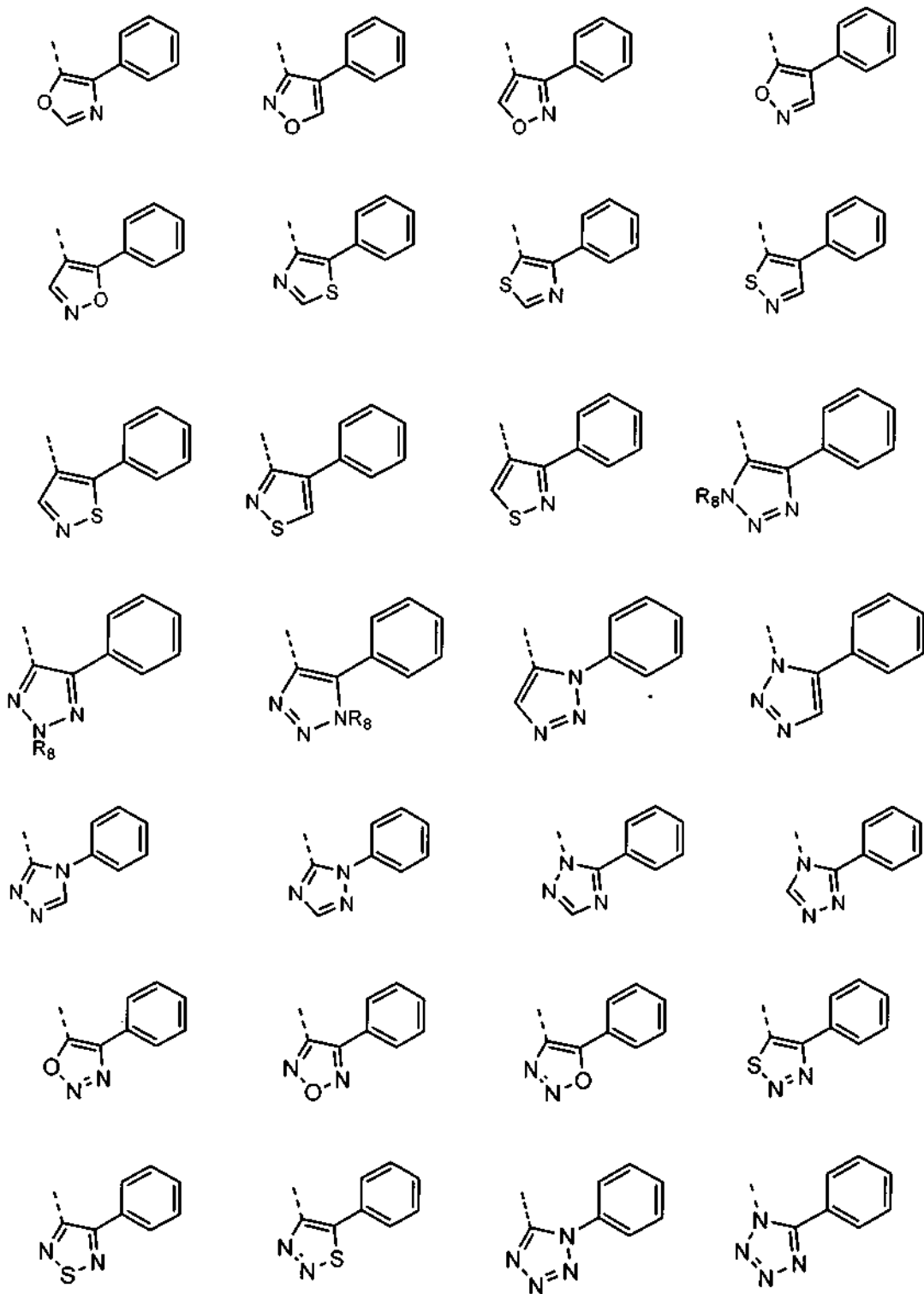
40  $R_9$  es H, amino, hidroxilo, mercapto, halógeno, carboxilo, amidino, guanidino, alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, cicloalquilo o un heterociclo; en donde cada sustitución con alquilo, alcoxi, arilo, ariloxi, acilo, aciloxi, acilamino, cicloalquilo y heterociclo está opcionalmente sustituida con hidroxilo, halógeno, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, cicloalquilo, arilo o un heterociclo;

45  $R_8$  es H, alquilo, acilo, arilo, cicloalquilo o un heterociclo; en donde cada alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclo está opcionalmente sustituido con hidroxilo, halógeno, mercapto, carboxilo, alquilo, haloalquilo, amino, nitro, cicloalquilo, arilo o un heterociclo; y

Q<sub>9</sub> es CH o N.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anillo A se selecciona entre:





en los que  $R_8$  es H, alquilo o acilo.

- 5 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que  $R_8$  es H.
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R_1$  es H.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $R_2$  es alquilo o cicloalquilo.

10

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que  $R_2$  es isopropilo, t-butilo o ciclohexilo.
- 5 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que  $R_1$  y  $R_2$  forman juntos un anillo de 5-8 miembros.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que  $R_3$  es metilo.
- 10 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que  $R_4$  es H o metilo, y  $R_4'$  es H.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que  $R_5$  y  $R_5'$  son independientemente H o metilo.
- 15 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que  $R_6$  y  $R_6'$  son independientemente H o metilo.
13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que cada uno de  $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son O.
- 20 14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que:
- $R_1$  es H;  
 $R_2$  es isopropilo, t-butilo o ciclohexilo;  
 $R_3$  es metilo;  
 $R_4$  es H o metilo, y  $R_4'$  es H,  
 $R_5$  y  $R_5'$  son H o metilo; y  
 $X_1$ ,  $X_2$  y  $X_3$  son O.
- 25
- 30 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en un método de tratamiento mediante terapia del organismo de un ser humano o de un animal.
16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o una afección asociadas con la sobreexpresión de un IAP en un mamífero.
- 35 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para uso en un método de tratamiento de un cáncer.
18. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o una afección asociadas con la sobreexpresión de un IAP en un mamífero.
- 40 19. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer.