

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 210**

51 Int. Cl.:

C07D 275/06 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.11.2010 E 10782584 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2504324**

54 Título: **Derivados de sultamo**

30 Prioridad:

24.11.2009 US 263979 P

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

21.05.2015

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse, 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**ANDERSON, KEVIN WILLIAM;
GILLESPIE, PAUL;
HUBY, NICHOLAS JOHN SILVESTER;
KONG, NORMAN;
ROBERTS, JOHN LAWSON;
ROSSMAN, PAMELA LOREEN y
SO, SUNG-SAU**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 536 210 T3

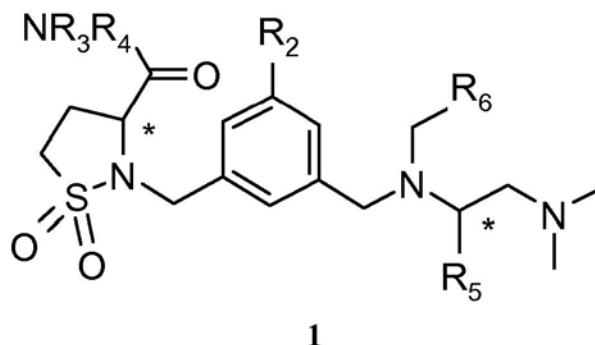
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Derivados de sultamo

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula 1:



10 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son tal como se define en la presente memoria.

15 Estos compuestos presentan actividad citotóxica. Como tales, resultan útiles en el tratamiento o el control de trastornos proliferativos tales como el cáncer, en particular tumores sólidos.

20 La presente invención se refiere además a una composición y a una formulación de dosis unitaria que comprende un compuesto de la presente invención, a métodos de preparación de dichos compuestos, y dichos compuestos para la utilización en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como el cáncer, en particular tumores sólidos, y más particularmente tumor de mama, tumor de pulmón, tumor de colon y tumor de próstata.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25 Muchos estados de enfermedad se caracterizan por una proliferación y diferenciación incontroladas de las células. Estos estados de enfermedad comprenden una diversidad de tipos celulares y enfermedades, tales como cáncer, aterosclerosis y restenosis.

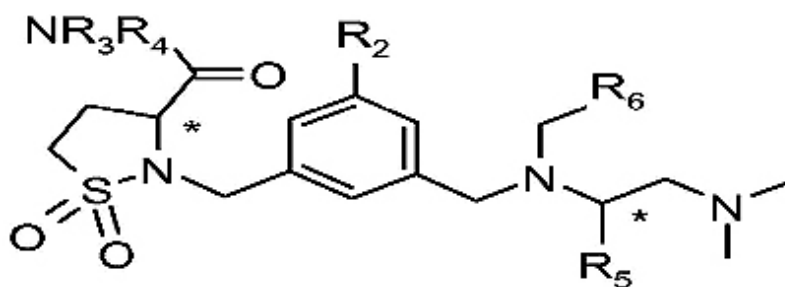
30 El término cáncer se utiliza para describir una clase de enfermedades caracterizadas principalmente por un crecimiento celular incontrolado. El cáncer es actualmente una de las causas principales de muerte en todo el mundo y se prevé que se convierta en la causa principal de muerte en los próximos años. En 2030 se prevén más de 20 millones de nuevos diagnósticos de cáncer al año, con un mínimo de 13 millones de muertes.

35 Existen muchas formas diferentes de cáncer, y muchos de estos tipos requieren diferentes formas de tratamiento. Entre las principales formas actuales de tratamiento del cáncer se incluyen la cirugía, la terapia de radiación, el trasplante de médula ósea, la inmunoterapia, la terapia antiangiogénica y el tratamiento con agentes citotóxicos (comúnmente conocido como quimioterapia). Se ha utilizado un gran número de agentes citotóxicos para el tratamiento del cáncer en los últimos 70 años, incluyendo mostazas nitrogenadas tales como la clorometina y la estramustina; antraciclinas tales como la doxorubicina, la daunorrubicina y la idarrubicina; compuestos que contienen platino tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino; antimetabolitos tales como dacarbacina, capecitabina, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemcitabina, metotrexato y pemetrexed; inhibidores de topoisomerasa tales como topotecán e irinotecán; inhibidores de la polimerización de la tubulina tales como vinblastina y vincristina, e inhibidores de la despolimerización de la tubulina tales como paclitaxel y docetaxel.

45 Aunque se conocen muchos agentes citotóxicos y han conseguido un éxito considerable como agentes terapéuticos para el tratamiento de una diversidad de cánceres, todavía existe una necesidad no satisfecha significativa de nuevas terapias y una necesidad de nuevos agentes citotóxicos.

DESCRIPCION RESUMIDA DE LA INVENCION

50 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula 1:



Fórmula 1,

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son tal como se define en la presente memoria.

Estos compuestos presentan actividad citotóxica. Como tales, resultan útiles en el tratamiento o el control de trastornos proliferativos tales como el cáncer, en particular tumores sólidos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término "alqueno" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que presente por lo menos un doble enlace y entre 2 y 6, preferentemente entre 2 y 4 átomos de carbono. Son ejemplos de "grupos alqueno", vinilo (etenilo), alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

Los términos "alcoxi" y "alcoxilo", tal como se utilizan en la presente memoria, se refieren, cada uno, a un grupo en el que un alquilo (tal como se define posteriormente) se encuentra unido a un átomo de oxígeno. La expresión "alcoxi inferior" se refiere a un grupo en el que un alquilo inferior (tal como se define posteriormente) se encuentra unido a un átomo de oxígeno. Entre los grupos de alcoxi inferior típicos se incluyen metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares.

El término "alquilo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada con 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono y, en determinadas realizaciones, con 1 a aproximadamente 7 átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo con 1 a 6 átomos de carbono y, en determinadas realizaciones, con 1 a 4 átomos de carbono. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, 2,2-dimetilpentilo y s-pentilo.

El término "alquino" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que presente por lo menos un triple enlace y entre 2 y 6, preferentemente entre 2 y 4 átomos de carbono. Son ejemplos de "grupo alquino", etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

El término "arilo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico, preferentemente que contiene entre 6 y 10 átomos anulares de carbono. Entre los grupos arilo preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenilo, naftilo, toliilo y xililo.

El término "azol", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un heteroarilo de 5 elementos (definido posteriormente) en el que por lo menos uno de los heteroátomos (definidos posteriormente) es nitrógeno. Un "oxadiazol" es un azol con tres heteroátomos, siendo dos de ellos nitrógeno y uno, oxígeno. Un "triazol" es un azol que presenta tres heteroátomos en el que la totalidad de los tres son nitrógenos. Un "tetrazol" es un azol que presenta cuatro heteroátomos en el que la totalidad de los cuatro son nitrógenos.

El término "portador", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un vehículo farmacéuticamente inerte (por ejemplo un solvente o agente de suspensión) útil para administrar un compuesto activo, por ejemplo un compuesto de la presente invención, en un paciente.

El término "cicloalqueno", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarburo no aromático monocíclico o bicíclico estable que es insaturado y que contiene entre 5 y 10 átomos anulares de carbono. Entre los ejemplos de cicloalquenos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopentenilo o ciclohexenilo.

El término "cicloalquilo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo hidrocarburo saturado no aromático monocíclico o bicíclico estable que contiene entre 3 y 10 átomos anulares de carbono. Entre los ejemplos

de cicloalquilos se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilos, incluyendo bicicloheptilos tales como biciclo[3.1.1]heptilo y biciclo[2.2.1]heptilo.

5 El término "excipiente", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una sustancia farmacéuticamente inerte.

El término "halógeno", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente a flúor y cloro.

10 El término "heteroarilo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo mono- o bi-cíclico aromático que contiene por lo menos un heteroátomo. El término "heteroátomo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un átomo anular que es de nitrógeno, oxígeno o azufre. Entre los grupos heteroarilo preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazoilo, triazolilo y tetrazolilo. En el caso de un grupo heteroarilo bicíclico, debe entenderse que los átomos anulares de un anillo pueden ser todos carbonos, mientras que el otro anillo puede contener un heteroátomo.

20 El término "heterociclo", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a un grupo mono- o bi-cíclico de 4 a 8 elementos, saturado o parcialmente insaturado, no aromático que contiene 1 a 3 heteroátomos. Entre los ejemplos de heterociclos se incluyen pirrolidín-2-ilo, pirrolidín-3-ilo, piperidinilo, morfolín-4-ilo y similares. En el caso de un heterociclo bicíclico, debe entenderse que los átomos anulares de un anillo pueden ser todos carbonos, mientras que el otro anillo puede contener un heteroátomo.

25 El término "IC₅₀", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la concentración de un compuesto particular requerida para inhibir 50% de una actividad medida específica. IC₅₀ puede medirse, entre otros, tal como se describe posteriormente.

30 El término "IC₉₀", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a la concentración de un compuesto particular requerida para inhibir 90% de una actividad medida específica. IC₉₀ puede medirse, entre otros, tal como se describe posteriormente.

35 Tal como se utiliza en la presente memoria, un compuesto se dice que muestra "actividad citotóxica" en el caso de que el porcentaje de inhibición, medido utilizando el ensayo del Ejemplo 36, sea de por lo menos aproximadamente 50%. En una realización preferente, el porcentaje de inhibición medido utilizando dicho ensayo es de por lo menos aproximadamente 75% y todavía más preferentemente de por lo menos aproximadamente 95%.

40 La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se utiliza en la presente memoria en referencia a un compuesto (por ejemplo un portador, una sal, un éster, etc.), se refiere a que el compuesto es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto en el que se administra el compuesto particular.

45 En el contexto de la definición anteriormente indicada de "farmacéuticamente aceptable", una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto es una sal de adición de ácido convencional o una sal de adición de base que conserva la eficacia y propiedades biológicas del compuesto y que está formado a partir de un ácido o base orgánico o inorgánico no tóxico adecuado. Entre las sales de adición de ácido de muestra se incluyen aquellos derivados de ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellos derivados de ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido trifluoroacético y similares. Entre las sales de adición de base de muestra se incluyen aquéllas derivadas de amonio, potasio, sodio e hidróxidos de amonio cuaternario, tales como, por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para formar una sal es una técnica bien conocida por los químicos farmacéuticos para obtener mejores estabilidad física y química, higroscopicidad y solubilidad de los compuestos. Ver, por ejemplo, Ansel *et al.*, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, páginas 456-457, 1995.

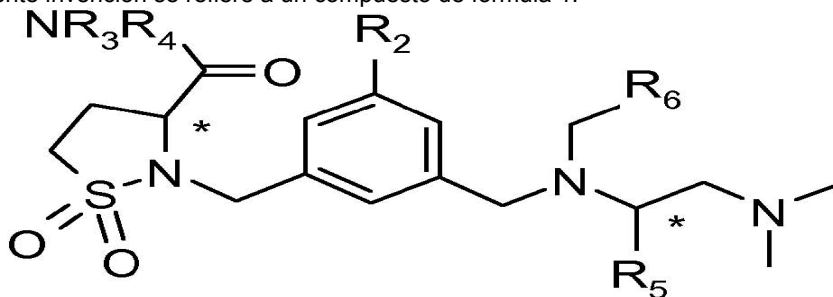
55 En el contexto de la definición anteriormente indicada de "farmacéuticamente aceptable", un "éster farmacéuticamente aceptable" de un compuesto es un éster convencional del compuesto que contiene un grupo hidroxilo o carboxilo; el éster conserva la efectividad y propiedades biológicas del compuesto y es capaz de ser cortado *in vivo* (en el organismo) para formar el alcohol o ácido carboxílico activo correspondiente, respectivamente.

60 El término "sustituido", tal como se utiliza en la presente memoria para referirse a cualquiera de los grupos químicos anteriormente indicados (por ejemplo alquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido) se refiere a un grupo

químico en el que 1 a 5 átomos de hidrógeno, preferentemente 1 a 3, han sido sustituidos independientemente con un sustituyente.

5 La expresión "formulación de dosis unitaria", tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una preparación farmacéutica (por ejemplo tableta o cápsula) que comprende un agente activo, por ejemplo un compuesto de la presente invención, en forma estable y capaz de administrarse en un paciente como una dosis única.

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula 1:



Formula 1,

10 y sales farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto, en el que el compuesto muestra actividad citotóxica y:

R₂ es hidrógeno o dimetilamino,

R₃ es hidrógeno,

15 R₄ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo o bencilo sustituido opcionalmente con halógeno, o R₃ y R₄, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman piperidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: hidroxilo y fenilo sustituidos opcionalmente con halógeno,

R₅ es 2,2-dimetilpropilo o bencilo sustituido opcionalmente con halógeno, y

20 R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.

25 En una realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₂ es hidrógeno.

En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₂ es dimetilamino.

30 En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₄ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo.

35 En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₄ es bencilo sustituido opcionalmente con halógeno.

40 En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₃ y R₄, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman piperidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: hidroxilo y fenilo sustituidos opcionalmente con halógeno.

En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₅ es 2,2-dimetilpropilo.

45 En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₅ es bencilo sustituido opcionalmente con halógeno.

50 En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.

En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₄ es bicicloheptilo sustituido tres veces con metilo.

5 En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₄ es adamantanilo.

10 En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₄ es biciclo[3.1.1]hept-3-ilo.

En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

15 R₂ es hidrógeno,
R₃ es hidrógeno,
R₄ es 2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilo,
R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y
R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.

Entre los ejemplos de dichos compuestos se incluyen:

25 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-((5-cloro-2-hidroxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-(2-iodo-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-iso-tiazolidín-3-carboxílico,
sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-(2-etoxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
30 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-(5-isopropil-2-metoxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida 2-((3-(((2-difluorometoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-amino)-metil)-bencil)-1,1-di-oxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
35 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-[3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-(2-(4-fluoro-fenoxi)-bencil)-amino)-metil)-bencil]-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-(2-p-toliloxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
40 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-(4'-fluoro-bifenil-2 ilmetil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-(2-hidroxi-4-metilbencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
45 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-(2-hidroxi-5-metil-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
50 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-(2'-metil-bifenil-2 ilmetil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-(2-fluoro-6-fenoxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
55 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-(2,3,6-trifluoro-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((6-Bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
60 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metil-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,

sal trifluoroacetato2-((3-[[2-(4-ciano-fenoxi)-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida ,
 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-[[3-bromo-2,6-difluoro-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
 ((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y
 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida2-((3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico .

En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R₂ es hidrógeno,

R₃ es hidrógeno,

R₄ es adamantanilo,

R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y

R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.

Entre los ejemplos de dichos compuestos se incluyen:

adamantán-1-ilamida de ácido 2-((3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dizil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
 adamantán-2-ilamida de ácido 2-((3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dizil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y
 adamantán-1-ilamida de ácido 2-((3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dizil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico.

En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R₂ es hidrógeno,

R₃ es hidrógeno,

R₄ es 2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilo,

R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y

R₆ es benzodioxolilo.

Un ejemplo de dicho compuesto es sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico.

En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R₂ es hidrógeno,

R₃ es hidrógeno, R₄ es 2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilo,

R₅ es bencilo sustituido opcionalmente con halógeno, y

R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.

Entre los ejemplos de dichos compuestos se incluyen:

((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etil)-amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-[3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-2-(3-cloro-fenil)-1-dimetilaminometil-etil)-amino]-metil]-bencil]-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-[3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-2-(4-cloro-fenil)-1-dimetilaminometil-etil)-amino]-metil]-bencil]-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y
 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-[[2,3-difluoro-6-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etil)-amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico.

En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₂ es hidrógeno, R₃ y R₄, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman piperidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: hidroxilo y fenilo sustituidos opcionalmente

con halógeno; R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.

5 Entre los ejemplos de dichos compuestos se incluyen:
 [2-((3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-il)-(4-fenil-piperidin-1-il)-metanona y
 10 [2-((3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-il)-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-metanona.

En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

15 R₂ es hidrógeno,
 R₃ es hidrógeno,
 R₄ es bencilo sustituido opcionalmente con halógeno,
 R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y
 R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido
 20 opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.

Un ejemplo de dicho compuesto es 4-cloro-bencilamida de ácido 2-(3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico.

25 En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R₂ es hidrógeno,
 R₃ es hidrógeno,
 R₄ es biciclo[2.2.1]hept-3-ilo sustituido opcionalmente con alquilo inferior,
 R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y
 30 R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y arilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.

Entre los ejemplos de dichos compuestos se incluyen:
 35 ((S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 2-((3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
 ((1R,2R,3R,4S)-3-isopropil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 2-((3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y
 40 ((1S,2S,3S,4R)-3-isopropil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 2-((3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico.

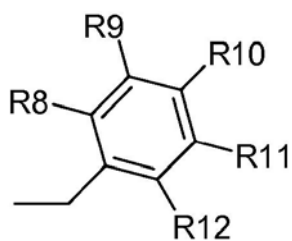
En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que: R₂ es dimetilamino, R₃ es hidrógeno, R₄ es 2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilo, R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y

45 R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.

Un ejemplo de dicho compuesto es sal hidrocioruro de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-5-dimetilamino-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico.

En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

55 R₂ es hidrógeno o dimetilamino,
 R₃ es hidrógeno,
 R₄ es un cicloalquilo bicíclico o tricíclico con 7 a 10 átomos anulares que puede sustituirse opcionalmente con alquilo inferior o 4-clorobencilo,
 o R₃ y R₄, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman 4-fenilpiperidina o 4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidina,
 60 R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste de: 2,2-dimetilpropilo, bencilo, 3-clorobencilo y 4-clorobencilo,
 R₆ es:



R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste de: bromo, cianofenoxi, difluorometoxi, etoxi, flúor, hidroxilo, yodo, metoxi, fenilo sustituido opcionalmente con un sustituyente que es halógeno o alquilo inferior, y fenoxi sustituido opcionalmente con un sustituyente que se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, ciano y alquilo inferior,

R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, metoxi, metilo, flúor y bromo, o R₈ y R₉, conjuntamente, son -O-CH₂-O,

R₁₀ es hidrógeno o metilo,

R₁₁ se selecciona de entre el grupo que consiste de: cloro, flúor, hidrógeno, isopropilo y metilo, y

R₁₂ se selecciona de entre el grupo que consiste de: cloro, flúor, hidrógeno, hidroxilo, metoxi y fenoxi.

En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

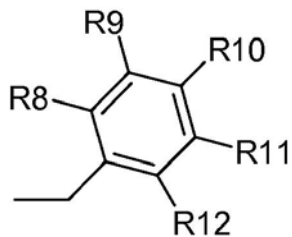
R₂ es hidrógeno,

R₃ es hidrógeno,

R₄ es un cicloalquilo bicíclico o tricíclico con 7 a 10 átomos anulares que puede sustituirse opcionalmente con alquilo inferior o 4-clorobencilo,

o R₃ y R₄, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman 4-fenilpiperidina o 4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidina, R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste de: 2,2-dimetilpropilo, bencilo, 3-clorobencilo y 4-clorobencilo,

R₆ es:



R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste de: bromo, cianofenoxi, difluorometoxi, etoxi, fluoro, hidroxilo, yodo, metoxi, fenilo sustituido opcionalmente con un sustituyente que es halógeno o alquilo inferior, y fenoxi sustituido opcionalmente con un sustituyente que se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, ciano y alquilo inferior,

R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, metoxi y bromo,

o R₈ y R₉, conjuntamente, son -O-CH₂-O,

R¹⁰ es hidrógeno o metilo,

R¹¹ se selecciona de entre el grupo que consiste de: cloro, flúor, hidrógeno, isopropilo y metilo, y R₁₂ se selecciona de entre el grupo que consiste de: cloro, flúor, hidrógeno e hidroxilo.

En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

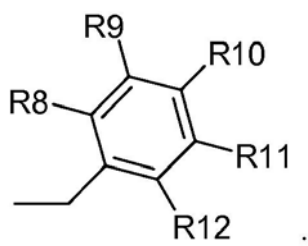
R₂ es hidrógeno o dimetilamino,

R₃ es hidrógeno,

R₄ es un cicloalquilo bicíclico o tricíclico con 7 a 10 átomos anulares que se sustituye opcionalmente con alquilo inferior o 4-clorobencilo, o R₃ y R₄, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman 4-fenilpiperidina o 4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidina,

R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste de: 2,2-dimetilpropilo, bencilo, 3-clorobencilo y 4-clorobencilo,

R₆ es:



R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste de: bromo, difluorometoxi, etoxi, flúor, yodo, fenilo sustituido opcionalmente con un sustituyente que es halógeno o alquilo inferior, y fenoxi sustituido opcionalmente con un sustituyente que se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, ciano y alquilo inferior,

R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, metoxi, metilo, metilendioxi, flúor y bromo, o R₈ y R₉, conjuntamente, son -O-CH₂-O,

R₁₀ es hidrógeno,

R₁₁ es hidrógeno, y

R₁₂ se selecciona de entre el grupo que consiste de: cloro, flúor, hidrógeno, hidroxilo, metoxi y fenoxi.

En otra realización de la presente invención, el compuesto es un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R₂ es hidrógeno o dimetilamino,

R₃ es hidrógeno,

R₄ es un cicloalquilo bicíclico o tricíclico con 7 a 10 átomos anulares que se sustituye opcionalmente con alquilo inferior o 4-clorobencilo, o R₃ y R₄, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman 4-fenilpiperidina o 4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidina,

R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste de:

2,2-dimetilpropilo, bencilo, 3-clorobencilo y 4-clorobencilo, y

R₆ se selecciona de entre el grupo que consiste de:

2-bromo-6-hidroxi-3-metoxifenilo,

6-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo,

6-cloro-2-fluoro-3-metilfenilo,

5-cloro-2-hidroxifenilo,

2-((4-cianofenoxi)-fenilo,

2,6-difluoro-3-bromofenilo,

2,3-difluoro-6-metoxifenilo,

2-difluorometoxifenilo,

2-etoxifenilo,

4'-fluoro-bifenil-2-ilo,

2-fluoro-6-fenoxifenilo,

2-((4-fluorofenoxi)-fenilo,

2-hidroxi-4-metilfenilo,

2-hidroxi-5-metilfenilo,

2-iodofenilo, 5-isopropil-2-metoxifenilo,

2'-metil-bifenil-2-ilo,

2,3-metilenedioxifenilo,

2-((4-metilfenoxi)-fenilo y

2,3,6-trifluorofenilo.

Los compuestos de la presente invención presentan actividad citotóxica. De esta manera, pueden resultar útiles en el tratamiento o el control de una trastorno proliferativo celular, tal como cáncer, en particular tumores sólidos, y más particularmente tumor de mama, tumor de pulmón, tumor de colon y tumor de próstata.

El compuesto de la presente invención puede existir en forma de una mezcla racémica, mezclas de diastereoisómeros, una mezcla escalémica o como un estereoisómero aislado. El estereoisómero puede aislarse mediante métodos de separación conocidos, por ejemplo mediante cromatografía.

El compuesto de la presente invención puede mostrar tautomerismo o isomerismo estructural. Se pretende que la invención comprende cualquier forma isomérica tautomérica o estructural del compuesto de la presente invención, o mezclas de dichos compuestos, y no se encuentra limitada a cualquier forma isomérica tautomérica o estructural ilustrada en las fórmulas anteriormente indicadas.

La presente invención se refiere además a una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador.

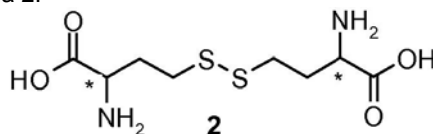
5 La presente invención se refiere además a una formulación de dosis unitaria que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 que muestra actividad citotóxica, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador.

10 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención es una cantidad de compuesto que resulta eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de enfermedad o para prolongar la superficie del sujeto bajo tratamiento. La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de una manera conocida de la técnica. Dicha dosis se ajustará a los requisitos individuales en cada caso particular, incluyendo el compuesto o compuestos específicos que se administran, la vía de administración, la condición bajo tratamiento, así como el paciente bajo tratamiento. En general, en el caso de la administración oral o parenteral del compuesto de la presente invención en seres humanos adultos que pesan aproximadamente 70 kg, una dosis diaria de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 10.000 mg, preferentemente de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 1.000 mg debería resultar apropiada, aunque el límite superior puede excederse en caso indicado. La dosis diaria puede administrarse como dosis individual o en dosis divididas, o para la administración parenteral puede proporcionarse en forma de infusión continua.

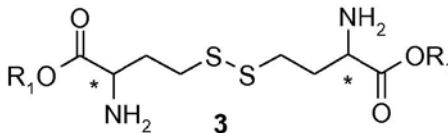
20 La presente invención se refiere además a un procedimiento para la preparación del compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualesquiera medios convencionales. Se proporcionan procedimientos adecuados para sintetizar dichos compuestos en los Ejemplos.

25 En una realización, la presente invención se refiere, por lo tanto, a un procedimiento para la preparación de un compuesto tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, que comprende las etapas de:

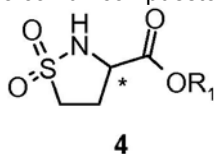
(i) convertir un compuesto de fórmula 2:



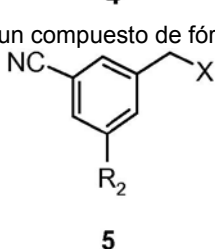
en un compuesto de fórmula 3:



30 (ii) hacer reaccionar el compuesto de fórmula 3 con un compuesto de fórmula 4:



(iii) condensar el compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 5:

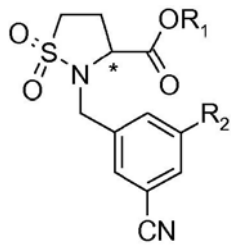


35 proporcionando un compuesto de fórmula 6:

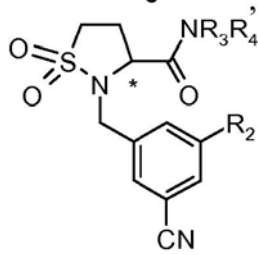
(iv) cortando el compuesto de fórmula 6 y acoplado el ácido carboxílico resultante con una amina de fórmula HNR_3R_4 , proporcionando un compuesto de fórmula 7,

40 (v) convirtiendo el compuesto de fórmula 7 en un compuesto de fórmula 8,

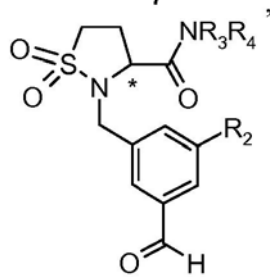
(vi) condensando el compuesto de fórmula 8 con un compuesto de fórmula 9:



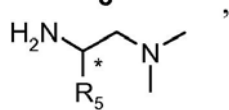
6



7

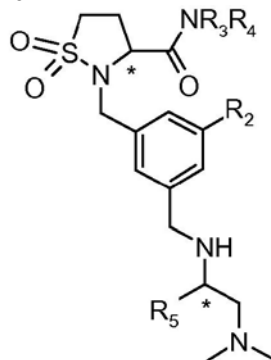


8



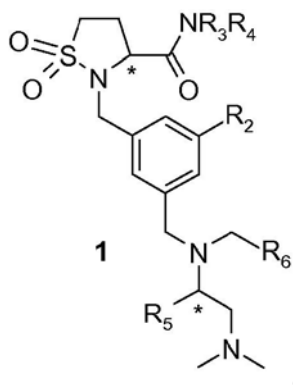
9

5 proporcionando un compuesto de fórmula 10:



10

(vii) convirtiendo el compuesto de fórmula 10 en un compuesto de fórmula 1:



en la que:

R₁ es alquilo inferior, y

R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son tal como se ha definido anteriormente en la presente memoria.

5

Otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, preparado según dicho procedimiento.

En otra realización, la presente invención se refiere además a un compuesto tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

10

Otra realización de la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria para el tratamiento o el control de trastornos proliferativos celulares, en particular tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

15

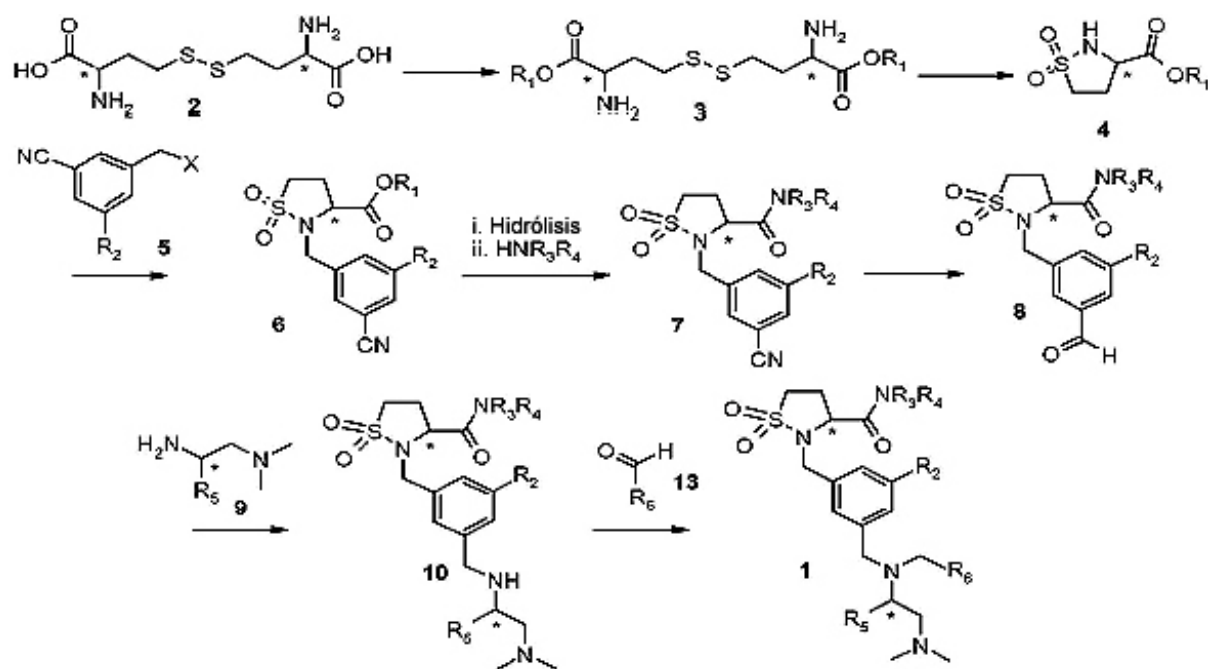
Todavía otra realización de la presente invención se refiere a la utilización de un compuesto tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o control de trastornos proliferativos celulares, en particular tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

20

Una realización adicional de la presente invención se refiere a un compuesto tal como se ha indicado anteriormente en la presente memoria para la utilización en el tratamiento o el control de trastornos proliferativos celulares, en particular tumores de mama, colon, pulmón y próstata.

25

Preferentemente, los compuestos de fórmula 1 pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula 2, fórmula 5 y fórmula 9 mediante el Esquema 1 siguiente: en la que R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son tal como se ha definido anteriormente y R₁ es alquilo.



Esquema 1

Un enfoque general a la síntesis de compuestos de la invención se muestra en el Esquema 1. Según dicho procedimiento se convierte un compuesto de fórmula 2 en un compuesto de fórmula 3 y después el compuesto de fórmula 3 se hace reaccionar para formar un compuesto de fórmula 4. El compuesto de fórmula 4 seguidamente se condensa con un compuesto de fórmula 5, proporcionando el compuesto deseado de fórmula 6. El grupo éster del compuesto de fórmula 6 seguidamente se corta y el ácido carboxílico resultante se acopla con una amina de fórmula HNR_3R_4 , proporcionando el compuesto deseado de fórmula 7. A continuación, el compuesto de fórmula 7 se convierte en un compuesto de fórmula 8, que se condensa con un compuesto de fórmula 9, proporcionando un compuesto de fórmula 10. El compuesto de fórmula 10 se convierte en el compuesto deseado de fórmula 1.

Los compuestos de fórmula 2 se encuentran disponibles comercialmente. El ácido racémico, DL-homocistina, se encuentra disponible de, por ejemplo, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA. Los materiales homoquirales L-homocistina y D-homocistina también se encuentran disponibles de Sigma.

La reacción de un compuesto de fórmula 2 para proporcionar un compuesto de fórmula 3 puede llevarse a cabo utilizando una diversidad de condiciones que son bien conocidas de la técnica, por ejemplo mediante tratamiento de un compuesto de fórmula 2 con cloruro de tionilo en un solvente alcohólico tal como, por ejemplo alcohol metílico o alcohol etílico a una temperatura de entre 0°C y 25°C , proporcionando el éster correspondiente, en el que el grupo R_1 depende del alcohol utilizado para llevar a cabo la reacción. Por ejemplo, al llevar a cabo la reacción en alcohol etílico, el compuesto resultante es un compuesto de fórmula 3 en la que R_1 representa etilo. Pueden encontrarse ejemplos de condiciones para dicha reacción en la literatura, por ejemplo en A. Kelleman *et al.*, *Biopolymers* 71:686-695, 2003, en O. Busnel *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 13:2373-2379, 2005.

La reacción del compuesto de fórmula 3 para proporcionar un compuesto de fórmula 4 puede llevarse a cabo utilizando una diversidad de condiciones que son bien conocidas de la técnica, por ejemplo mediante tratamiento de un compuesto de fórmula 3 con un oxidante (por ejemplo cloro) en agua, o un solvente alcohólico (por ejemplo metanol), seguido del tratamiento con una alquilamina terciaria (por ejemplo trietilamina) a una temperatura de entre -5°C y 25°C . Pueden encontrarse ejemplos de condiciones para esta reacción en la literatura, por ejemplo en G. Luisi *et al.*, *Archiv der Pharmazie* 326:139-141, 1993; en R. J. Cherney *et al.* *J. Med. Chem.* 47:2981-2983, 2004, y en Z. Chen *et al.* *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11:2111-2115, 2001.

La reacción del compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 5 (la disponibilidad y preparación del mismo se comentan posteriormente en la presente memoria), en la que X es un grupo saliente adecuado, tal como un haluro (por ejemplo bromo, cloro, yodo), éster de alquil- o aril-sulfonato (por ejemplo metanosulfonato o toluenosulfonato), proporcionando un compuesto de fórmula 6, puede llevarse a cabo utilizando una diversidad de condiciones que son bien conocidas por el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 4 puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula 5 en presencia de una base apropiada, tal como un carbonato de metal (por ejemplo carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato sódico o carbonato de litio,

preferentemente carbonato de potasio) o un hidruro de metal (por ejemplo hidruro sódico o hidruro de potasio) en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida y/o tetrahidrofurano. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente, preferentemente a la temperatura ambiente. Como otro ejemplo, el compuesto de fórmula 4 puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula 5, en la que X es un grupo hidroxilo, en presencia de una fosfina trisustituida, tal como trifenilfosfina o trifenilfosfina unida a un polímero, un agente acoplamiento tal como ácido 1,2-diazenodicarboxílico, éter 1,2-dietílico en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura de entre 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a la temperatura ambiente. Pueden encontrarse ejemplos de condiciones para esta reacción en la literatura, por ejemplo en R.J. Cherney *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 16:1028-1031, 2006, y en R.J. Cherney *et al.*, *J. Med. Chem.* 47:2981-2983, 2004.

La hidrólisis de un compuesto de fórmula 6, en la que R₁ representa alquilo inferior, en el ácido carboxílico correspondiente es de fórmula 6, en la que R₁ representa hidrógeno, puede llevarse a cabo utilizando condiciones que son bien conocidas en el campo de la síntesis orgánica, muchas de las cuales se indican de manera general en "Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2a edición, John Wiley & Sons, N.Y., 1991]. Por ejemplo, en el caso de que R₁ represente metilo o etilo, la reacción puede llevarse a cabo convenientemente mediante el tratamiento del compuesto con un equivalente de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de litio, preferentemente hidróxido de litio, en un solvente adecuado, tal como una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente. Como otro ejemplo, en el caso de que R₁ represente un grupo que puede cortarse bajo condiciones ácidas, tal como un grupo *terc*-butilo, el éster puede tratarse con un ácido inorgánico fuerte, por ejemplo un ácido hidrohálico, tal como cloruro de hidrógeno o bromuro de hidrógeno, o un ácido orgánico fuerte, por ejemplo un ácido carboxílico de alcano halogenado, tal como ácido trifluoroacético y similar. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de un solvente orgánico inerte (tal como diclorometano) y a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a la temperatura ambiente. A título de ejemplo final (aunque no limitativo), en el caso de que R₁ represente un grupo que pueda cortarse mediante hidrogenación catalítica y con la condición adicional de que el resto de la molécula sea estable bajo dichas condiciones, la reacción puede llevarse a cabo mediante hidrogenación en presencia de un catalizador metal noble, tal como paladio sobre carbono, en presencia de un solvente inerte (por ejemplo un alcohol tal como etanol) a aproximadamente la temperatura ambiente y bajo presión atmosférica.

El acoplamiento de un ácido carboxílico derivado del compuesto de fórmula 6, en la que R₁ representa hidrógeno con una amina de estructura HNR₃R₄ (la disponibilidad y preparación de la misma se comentan posteriormente en la presente memoria) según el Esquema 1, puede llevarse a cabo utilizando métodos bien conocidos por el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, la transformación puede llevarse a cabo mediante reacción de un ácido carboxílico de fórmula 6 en la que R₁ representa hidrógeno o un derivado apropiado del mismo, tal como un éster activado, con una amina de estructura HNR₃R₄ o una sal de adición de ácido correspondiente (por ejemplo la sal hidrocioruro) en presencia, en caso necesario, de un agente de acoplamiento (muchos ejemplos son bien conocidos en la química de los péptidos). La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante tratamiento del ácido carboxílico de estructura 6, en la que R₁ representa hidrógeno con el hidrocioruro de la amina de estructura HNR₃R₄ en presencia de la base apropiada, tal como diisopropiletilamina, un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o TSTU y en la presencia adicional opcional de un sustrato que incremente la velocidad de la reacción, tal como 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxibenzotriazol, en un solvente inerte, tal como hidrocarburo clorado (por ejemplo diclorometano) o N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a la temperatura ambiente. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo mediante conversión del ácido carboxílico de fórmula 6, en la que R₁ representa hidrógeno, en un derivado éster activo, tal como éster de N-hidroxisuccinimida, y posteriormente haciendo reaccionar lo anterior con la amina de estructura HNR₃R₄ o una sal de adición de ácido correspondiente. Dicha secuencia de reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el ácido carboxílico de fórmula 6, en la que R₁ represent hidrógeno, con N-hidroxisuccinimida o 1-hidroxibenzotriazol, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano o diclorometano, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente. El éster de N-hidroxisuccinimida o éster de 1-hidroxibenzotriazol resultante seguidamente se trata con la amina de estructura HNR₃R₄ o una sal de adición de ácido correspondiente, en presencia de una base, tal como una base orgánica (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina o similar) en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida a aproximadamente la temperatura ambiente.

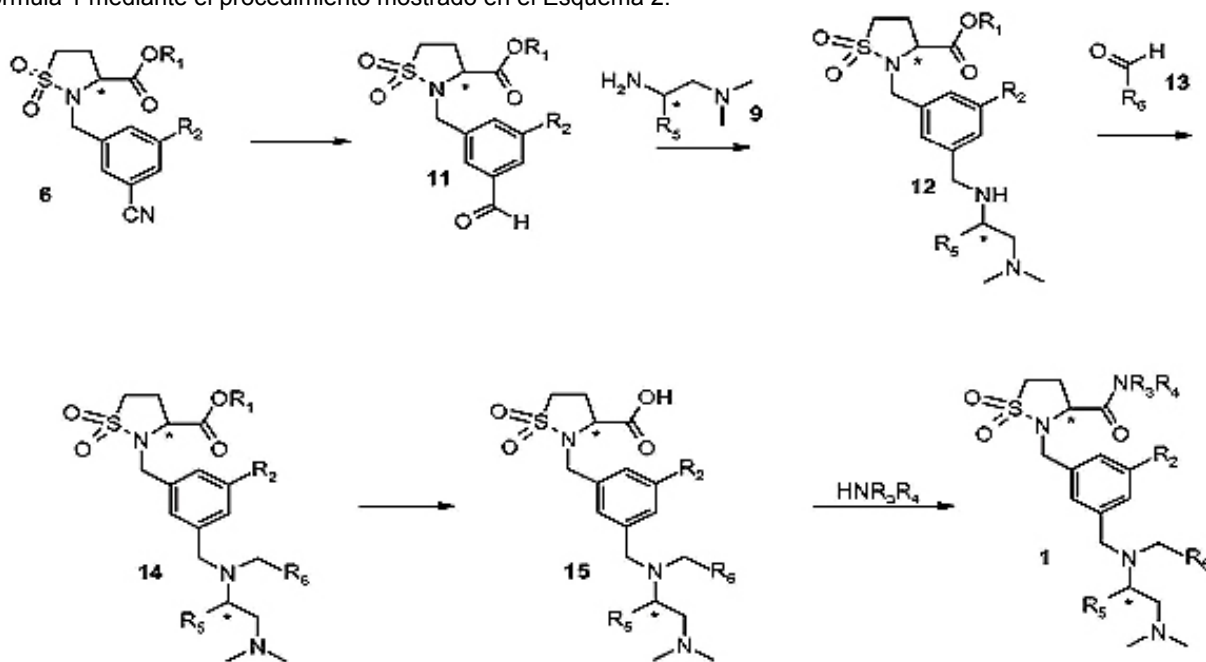
La conversión del nitrilo de fórmula 7 en el aldehído de fórmula 8 puede llevarse a cabo utilizando cualesquiera medios convencionales. Por ejemplo, el nitrilo puede someterse a hidrogenación en presencia de níquel de Raney en un solvente inerte, tal como ácido fórmico acuoso a aproximadamente 100°C. Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de las condiciones exactas adecuadas para llevar a cabo dicha reacción, por ejemplo en A. Tanaka *et al.*,

J. Med. Chem. 41:2390-2410, 1998, o en R.J. Sundberg *et al.*, J. Heterocyclic Chem. 25:129-137, 1988. Alternativamente, el nitrilo puede tratarse con hidruro de diisobutil-aluminio en un solvente inerte, tal como tolueno o una mezcla de diclorometano y hexano a una temperatura de entre aproximadamente -5°C y aproximadamente 0°C. Los ejemplos de condiciones exactas adecuadas para llevar a cabo una reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en E. Fischer, documento nº WO 2007/147547, en T. Komatsu *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 15:3115-3126, 2007; en R.E. Gawley *et al.*, J. Org. Chem. 72:2187-2191, 2007, o en C. Hardouin *et al.*, J. Med. Chem. 50:3359-3368, 2007.

La reacción del aldehído de fórmula 8 con la amina de fórmula 9 (la preparación de la misma se describe posteriormente en la presente memoria) puede llevarse a cabo utilizando una de entre varias reacciones bien conocidas, en un procedimiento conocido como aminación reductora. Por ejemplo, el aldehído de fórmula 8 puede tratarse con la amina de fórmula 9, proporcionando un intermediario imina que puede reducirse, proporcionando el compuesto de fórmula 10. La reducción puede llevarse a cabo utilizando la hidrogenación bajo catálisis con metal noble, o puede llevarse a cabo mediante tratamiento de la imina con un agente reductor, tal como borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, o preferentemente triacetoxiborohidruro sódico. La formación de imina y la reducción pueden llevarse a cabo como dos etapas separadas, o pueden combinarse en una única etapa. El enfoque de una etapa resulta conveniente y es bien conocido por el experto ordinario en la materia de la síntesis orgánica. Recientemente se ha publicado una revisión sobre esta reacción, con enfoque particular en la utilización del triacetoxiborohidruro sódico como agente reductor (A.F. Abdel-Magid y S.J. Mehrman, Org. Process Res. Dev. 10:971-1031, 2006). La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante tratamiento de aldehído de fórmula 8 con la amina de fórmula 9 en un solvente inerte, tal como hidrocarburo halogenado (por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano) en la presencia adicional opcional de un agente que absorbe agua, tal como tamices moleculares, a aproximadamente la temperatura ambiente. Se añade un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico o preferentemente triacetoxiborohidruro sódico simultáneamente a la combinación del aldehído de fórmula 8 y la amina de fórmula 9, o tras un intervalo, tal como aproximadamente una hora. Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de condiciones que pueden utilizarse para esta reacción, por ejemplo en W. SALLEM *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 14:7999-8013, 2006; en el documento nº WO 2006/014133, en E. Bogatcheva *et al.*, J. Med. Chem. 49:3045-3048, 2006, y en D.H. Boschelli *et al.*, J. Med. Chem. 47:6666-6668, 2004.

La reacción de la amina secundaria de fórmula 10 con un aldehído de fórmula 13 (la disponibilidad y preparación del mismo se comentan posteriormente en la presente memoria) es otro ejemplo de una aminación reductora (del aldehído de fórmula 13). Esta reacción puede llevarse a cabo bajo condiciones de reacción análogas a las indicadas anteriormente para la conversión del aldehído de fórmula 8 en la amina secundaria de fórmula 10.

Además del procedimiento indicado de manera general en el Esquema 1, pueden prepararse compuestos de fórmula 1 mediante el procedimiento mostrado en el Esquema 2.



Esquema 2

Según dicho procedimiento, el intermediario de fórmula 6 (tal como se describe en el Esquema 1) puede convertirse en el aldehído de fórmula 11. La aminación reductora del aldehído proporciona la amina secundaria de fórmula 12. La alquilación reductora de la amina con un aldehído de fórmula 13 proporciona la amina terciaria de fórmula 14. La hidrólisis del éster seguido del acoplamiento con una amina de fórmula HNR_3R_4 seguidamente proporciona el compuesto de fórmula 1.

La conversión del nitrilo de fórmula 6 en el aldehído de fórmula 11 puede llevarse a cabo utilizando cualesquiera medios convencionales. Por ejemplo, el nitrilo puede someterse a hidrogenación en presencia de níquel de Raney en un solvente inerte, tal como ácido fórmico acuoso a aproximadamente 100°C. Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de las condiciones exactas adecuadas para llevar a cabo dicha reacción, por ejemplo en A. Tanaka *et al.*, J. Med. Chem. 41:2390-2410, 1998, o en R.J. Sundberg *et al.*, J. Herocyclic Chem. 1988, 25, 129-137. Alternativamente, el nitrilo puede tratarse con hidruro de diisobutil-aluminio en un solvente inerte, tal como tolueno o una mezcla de diclorometano y hexano a una temperatura de entre aproximadamente -5°C y aproximadamente 0°C. Los ejemplos de condiciones exactas adecuadas para llevar a cabo una reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en E. Fischer, documento nº WO 2007/147547, en T. Komatsu *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 15:3115-3126, 2007; en R.E. Gawley *et al.*, J. Org. Chem. 72:2187-2191, 2007, o en C. Hardouin *et al.*, J. Med. Chem. 50:3359-3368, 2007.

La reacción del aldehído de fórmula 11 con la amina de fórmula 9 (la preparación de la misma se describe posteriormente en la presente memoria) puede llevarse a cabo utilizando una de entre varias reacciones bien conocidas, en un procedimiento conocido como aminación reductora. Por ejemplo, el aldehído de fórmula 11 puede tratarse con la amina de fórmula 9, proporcionando un intermediario imina que puede reducirse, proporcionando el compuesto de fórmula 12. La reducción puede llevarse a cabo utilizando la hidrogenación bajo catálisis con metal noble, o puede llevarse a cabo mediante tratamiento de la imina con un agente reductor, tal como borohidruro sódico o cianoborohidruro sódico, o preferentemente triacetoxiborohidruro sódico. La formación de imina y la reducción pueden llevarse a cabo como dos etapas separadas, o pueden combinarse en una única etapa. El enfoque de una etapa resulta conveniente y es bien conocido por el experto ordinario en la materia de la síntesis orgánica. Recientemente se ha publicado una revisión sobre esta reacción, con enfoque particular en la utilización del triacetoxiborohidruro sódico como agente reductor (A.F. Abdel-Magid y S.J. Mehrman, Org. Process Res. Dev. 10:971-1031, 2006). La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante tratamiento de aldehído de fórmula 11 con la amina de fórmula 9 en un solvente inerte, tal como hidrocarburo halogenado (por ejemplo diclorometano o 1,2-dicloroetano) en la presencia adicional opcional de un agente que absorbe agua, tal como tamices moleculares, a aproximadamente la temperatura ambiente. Se añade un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico o preferentemente triacetoxiborohidruro sódico simultáneamente a la combinación del aldehído de fórmula 11 y la amina de fórmula 9, o tras un intervalo, tal como aproximadamente una hora. Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de condiciones que pueden utilizarse para esta reacción, por ejemplo en W. SAllem *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 14:7999-8013, 2006; en el documento nº WO 2006/014133, en E. Bogatcheva *et al.*, J. Med. Chem. 49:3045-3048, 2006, y en D.H. Boschelli *et al.*, J. Med. Chem. 47:6666-6668, 2004.

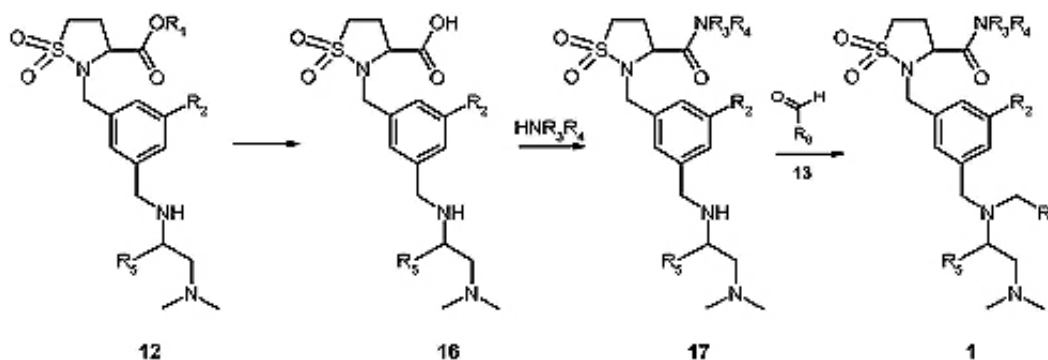
La reacción de la amina secundaria de fórmula 12 con un aldehído de fórmula 13 (la disponibilidad y preparación del mismo se comentan posteriormente en la presente memoria) es otro ejemplo de una aminación reductora (del aldehído de fórmula 13). Esta reacción puede llevarse a cabo bajo condiciones de reacción análogas a las indicadas anteriormente para la conversión del aldehído de fórmula 11 en la amina secundaria de fórmula 12.

La hidrólisis de la funcionalidad éster en la amina terciaria de fórmula 14 puede llevarse a cabo utilizando condiciones que son bien conocidas en el campo de la síntesis orgánica, muchas de las cuales se indican de manera general en "Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2a edición, John Wiley & Sons, N.Y., 1991]. Por ejemplo, en el caso de que R_1 represente metilo o etilo, la reacción puede llevarse a cabo convenientemente mediante el tratamiento del compuesto con un equivalente de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de litio, preferentemente hidróxido de litio, en un solvente adecuado, tal como una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente.

El acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula 15 con una amina de estructura HNR_3R_4 (la disponibilidad y preparación de la misma se comentan posteriormente en la presente memoria) según el Esquema 2, puede llevarse a cabo utilizando métodos bien conocidos por el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, la transformación puede llevarse a cabo mediante reacción de un ácido carboxílico de fórmula 15 o de un derivado apropiado del mismo, tal como un éster activado, con una amina de estructura HNR_3R_4 o una sal de adición de ácido correspondiente (por ejemplo la sal hidrocioruro) en presencia, en caso necesario, de un agente de acoplamiento (muchos ejemplos son bien conocidos en la química de los péptidos). La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante tratamiento del ácido carboxílico de estructura 15 con el hidrocioruro de la amina de estructura HNR_3R_4 en presencia de la base apropiada, tal como diisopropiletilamina, un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato

de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o TSTU y en la presencia adicional opcional de un sustrato que incremente la velocidad de la reacción, tal como 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, en un solvente inerte, tal como hidrocarburo clorado (por ejemplo diclorometano) o N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a la temperatura ambiente. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo mediante conversión del ácido carboxílico de fórmula 15 en un derivado éster activo, tal como éster de N-hidroxisuccinimida, y posteriormente haciendo reaccionar lo anterior con la amina de estructura HNR₃R₄ o una sal de adición de ácido correspondiente. Dicha secuencia de reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el ácido carboxílico de fórmula 15 con N-hidroxisuccinimida o 1-hidroxibenzotriazol, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como N,N'-dodiclohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano o diclorometano, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente. El éster de N-hidroxisuccinimida o éster de 1-hidroxibenzotriazol resultante seguidamente se trata con la amina de estructura HNR₃R₄ o una sal de adición de ácido correspondiente, en presencia de una base, tal como una base orgánica (por ejemplo trietilamina o diisopropiletilamina o similar) en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida a aproximadamente la temperatura ambiente.

El Esquema 3 describe de manera general un procedimiento alternativo que puede utilizarse para convertir el intermediario de fórmula 12 en el compuesto de la invención de fórmula 1.



Esquema 3

Según el procedimiento mostrado en el Esquema 3, el grupo éster en el compuesto de fórmula 12 se corta, proporcionando el ácido de fórmula 16. El acoplamiento con una amina de fórmula HNR₃R₄ seguidamente proporciona la amida de fórmula 17, y una alquilación reductora de la amina secundaria a continuación proporciona el compuesto de fórmula 1.

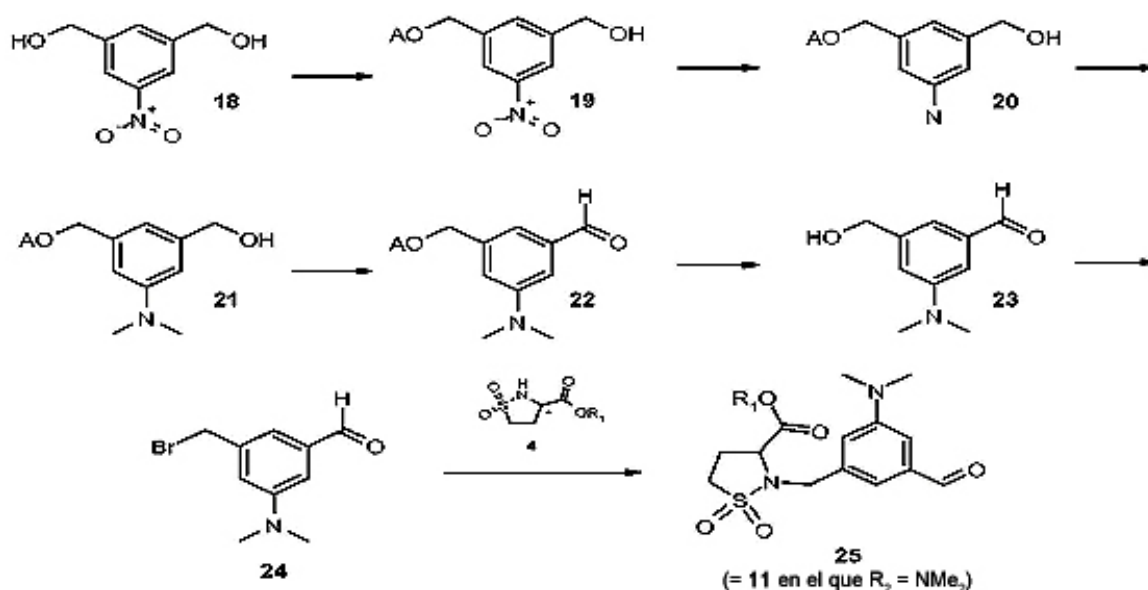
La hidrólisis de la funcionalidad éster en la amina secundaria de fórmula 12 puede llevarse a cabo utilizando condiciones que son bien conocidas en el campo de la síntesis orgánica, muchas de las cuales se indican de manera general en "Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2a edición, John Wiley & Sons, N.Y., 1991]. Por ejemplo, en el caso de que R₁ represente metilo o etilo, la reacción puede llevarse a cabo convenientemente mediante el tratamiento del compuesto con un equivalente de un hidróxido de metal alcalino, tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de litio, preferentemente hidróxido de litio, en un solvente adecuado, tal como una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente.

El acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula 16 con una amina de estructura HNR₃R₄ (la disponibilidad y preparación de la misma se comentan posteriormente en la presente memoria) según el Esquema 3, puede llevarse a cabo utilizando métodos bien conocidos por el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, la transformación puede llevarse a cabo mediante reacción de un ácido carboxílico de fórmula 16 con una amina de estructura HNR₃R₄ o una sal de adición de ácido correspondiente (por ejemplo la sal hidrocloreto) en presencia de un agente de acoplamiento (muchos ejemplos son bien conocidos en la química de los péptidos). La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante tratamiento del ácido carboxílico de estructura 16 con la base libre o con el hidrocloreto de la amina de estructura HNR₃R₄ en presencia de la base apropiada, tal como diisopropiletilamina, un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o TSTU y en la presencia adicional opcional de un catalizador, tal como 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol, en un solvente inerte, tal como hidrocarburo clorado (por ejemplo diclorometano) o N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a la temperatura ambiente. Muchos procedimientos alternativos de acoplamiento son bien conocidos en el campo de la

química sintética y algunos han sido descritos de manera general anteriormente, por ejemplo en la descripción de condiciones para la conversión del compuesto de fórmula 15 en el compuesto de fórmula 1.

La reacción del aldehído de fórmula 13 (la disponibilidad y preparación de la misma se describen posteriormente en la presente memoria) con la amina de fórmula 17 puede llevarse a cabo utilizando una de entre varias reacciones bien conocidas, en un procedimiento conocido como aminación reductora. Por ejemplo, el aldehído de fórmula 13 puede tratarse con la amina de fórmula 17, proporcionando un intermediario imina que puede reducirse, proporcionando el compuesto de fórmula 1. La formación de imina y reducción pueden llevarse a cabo como dos etapas separadas, o pueden combinarse en una única etapa. El enfoque de una etapa resulta conveniente y es bien conocido por el experto medio en la materia de la síntesis orgánica. Recientemente se ha publicado una revisión sobre esta reacción, con enfoque particular en la utilización del triacetoxiborohidruro sódico como agente reductor (A.F. Abdel-Magid y S.J. Mehrman, *Org. Process Res. Dev.* 10:971-1031, 2006). La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante tratamiento de aldehído de fórmula 13 con la amina de fórmula 17 en un solvente inerte, tal como diclorometano en la presencia adicional opcional de un agente que absorbe agua, tal como tamices moleculares, a aproximadamente la temperatura ambiente. Se añade un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico o preferentemente triacetoxiborohidruro sódico simultáneamente a la combinación del aldehído de fórmula 13 y la amina de fórmula 17, o tras un intervalo, tal como aproximadamente una hora. Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de condiciones que pueden utilizarse para esta reacción, por ejemplo en W. SALLEM *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 14:7999-8013, 2006; en el documento nº WO 2006/014133, en E. Bogatcheva *et al.*, *J. Med. Chem.* 49:3045-3048, 2006, y en D.H. Boschelli *et al.*, *J. Med. Chem.* 47:6666-6668, 2004.

Los compuestos de la invención en los que R₂ representa dimetilamino también pueden prepararse utilizando la ruta descrita de manera general en el Esquema 4.



Según dicho procedimiento, el compuesto de fórmula 18, (3-hidroxi-5-nitrofenil)-metanol, se monoprotege, proporcionando el compuesto de fórmula 19, en la que A representa un grupo protector. La reducción del grupo nitro seguidamente proporciona anilina 20, y la dimetilación del nitrógeno de la anilina proporciona el compuesto dimetilamino 21. La oxidación del alcohol benílico en 21 proporciona el aldehído 22. La eliminación del grupo protector proporciona el alcohol 23. El alcohol se convierte en el bromuro de benilo, proporcionando el intermediario 24. La reacción del intermediario 24 con sultamo 4 seguidamente proporciona el compuesto 25, que también es un compuesto de fórmula 11 en la que R₂ representa dimetilamino. A continuación, el compuesto 25 puede convertirse en un compuesto de fórmula 1 utilizando la secuencia de etapas indicada de manera general en el Esquema 2.

El compuesto de fórmula 18 se encuentra disponible comercialmente. Por ejemplo, puede obtenerse de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, USA. La conversión del diol de fórmula 18 en el alcohol monoprotegido de fórmula 19 puede conseguirse mediante cualesquiera medios convencionales utilizando uno de entre varios grupos protectores para alcoholes que son bien conocidos en el campo de la síntesis orgánica. Por ejemplo, muchos grupos adecuados se indican de manera general en "Protective Groups in Organic Synthesis" [T. W. Greene y P.G.M. Wuts, 2a edición, John Wiley & Sons, N.Y., 1991]. Uno de dichos grupos adecuados es el grupo *tert*-butildimetilsililo (TBDMS). Éste

5 puede instalarse convenientemente mediante tratamiento del diol con cloruro de *terc*-butildimetilsililo en un solvente inerte, tal como diclorometano, en presencia de imidazol a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente. En este caso, la mezcla de reacción se convierte en una mezcla estadística de material de partida, diol monoprotectado y diol diprotectado en una proporción de aproximadamente 1:2:1 en el caso de que se utilice un equivalente de cloruro de *terc*-butildimetilsililo. A continuación, el compuesto monoprotectado deseado de fórmula 19 se aísla de esta mezcla utilizando técnicas que resultan evidentes para el experto medio en la materia de la química orgánica, tal como mediante cromatografía de gel de sílice.

10 La reducción del grupo nitro en el compuesto de fórmula 19 para proporcionar el derivado anilina de fórmula 20 puede llevarse a cabo utilizando uno de entre una diversidad de procedimientos bien conocidos por el químico orgánico, tales como los descritos de manera general en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" [R. C. Larock, VCH Publishers, Inc. New York, 1989], por ejemplo en las páginas 412 a 415. Un procedimiento conveniente es tratar una solución del compuesto de fórmula 19 con gas hidrógeno en un solvente inerte, tal como etanol, en presencia de un catalizador metal noble, tal como paladio sobre carbono, a aproximadamente la temperatura ambiente.

15 La anilina de fórmula 20 puede convertirse en el derivado dimetilamino de fórmula 21 mediante tratamiento con formaldehído en presencia de un agente reductor, tal como cianoborohidruro sódico, en presencia de un catalizador ácido de Lewis, tal como cloruro de cinc, en un solvente inerte tal como metanol, a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente. El formaldehído puede generarse mediante calentamiento del paraformaldehído disponible comercialmente de manera que forma un gas que seguidamente puede introducirse en la mezcla de reacción. Los ejemplos de condiciones de reacción específicas que pueden utilizarse para dicha reacción pueden encontrarse en la literatura, tal como en, por ejemplo, R.G. Carter *et al.*, documento nº WO 2008/156656; en M. Ono *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 16:6867-6872, 2008; en H. Sueoka *et al.*, patente US nº 6.288.061, y en B.D. Allison *et al.*, J. Med. Chem. 49:6371-6390, 2006.

20 A continuación, el alcohol de fórmula 21 puede convertirse en el aldehído de fórmula 22 utilizando una de entre una diversidad de reacciones bien conocidas. Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de las condiciones exactas para llevar a cabo la oxidación de un alcohol bencílico en un benzaldehído, por ejemplo en J.S. Yadav *et al.*, Tetrahedron 60:2131-2135, 2004; en C. Kuhakam *et al.*, Synth. Commun. 36:2887-2892, 2006; en C. Theeraladanon *et al.*, Tetrahedron 60:3017-3035, 2004; en H. Zhao and A. Thurkauf Synth. Commun. 31:1921-1926, 2001; en A. W. White *et al.*, J. Med. Chem. 43:4084-4097, 2000; en J. Clayden *et al.*, Tetrahedron 60:4399-4412, 2004; en N. Maezaki *et al.*, Tetrahedron 56:7927-7945, 2000; en A. P Combs *et al.*, J. Med. Chem. 49:3774-3789, 2006; y en R. M. Moriarty *et al.*, J. Org. Chem. 68:1890-1902, 2004.

25 El derivado protegido de fórmula 22 seguidamente puede convertirse en el alcohol de fórmula 23 utilizando una de entre una diversidad de conocidas que es conocido que resultan útiles para la desprotección de los alcoholes protegidos. Estas condiciones dependen de la naturaleza del grupos protector y puede encontrarse una lista de condiciones adecuadas en "Protective Groups in Organic Synthesis" [T. W. Greene y P.G.M. Wuts, 2a edición, John Wiley & Sons, N.Y., 1991]. Por ejemplo, en el caso en que el grupo protector es *terc*-butildimetilsililo, el grupo protector puede eliminarse mediante tratamiento del compuesto de fórmula 21 con ácido acético acuoso a aproximadamente la temperatura ambiente.

30 La conversión del alcohol de fórmula 23 en el bromuro de bencilo de fórmula 24 puede llevarse a cabo mediante tratamiento de un compuesto de fórmula 23 con tribromuro de fósforo o una mezcla de N-bromosuccinimida y trifenilfosfina o una mezcla de tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina en un solvente inerte, tal como un alcano halogenado (por ejemplo cloruro de metileno o tetracloruro de carbono o 1,2-dicloroetano) o tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y el punto de ebullición del solvente, convenientemente a aproximadamente 0°C. Los ejemplos de las condiciones exactas que resultan adecuadas para llevar a cabo dicha reacción de sustitución pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en S. Rapposelli *et al.*, Heterocycles 75:1467-1477, 2008; en W. Zeng y S. R. Chemler, J. Org. Chem. 73:6045-6047, 2008; en Nicolaou K. C. *et al.*, Tetrahedron 64:4736-4757, 2008, y en P. Sehnal *et al.*, J. Org. Chem. 73:2074-2082, 2008.

35 La reacción del compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 24 para proporcionar un compuesto de fórmula 25 puede llevarse a cabo utilizando una diversidad de condiciones que son bien conocidas por el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 4 puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula 24 en presencia de una base apropiada, tal como un carbonato de metal (tal como carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio o carbonato de litio, preferentemente carbonato de potasio) o un hidruro de metal (tal como hidruro de sodio o hidruro de potasio) en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida y/o tetrahidrofurano. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente, preferentemente a la temperatura ambiente. Pueden encontrarse ejemplos de condiciones para esta reacción en la literatura, por ejemplo en R.J. Cherney *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 16:1028-1031, 2006, y en R.J. Cherney *et al.*, J. Med. Chem. 47:2981-2983, 2004.

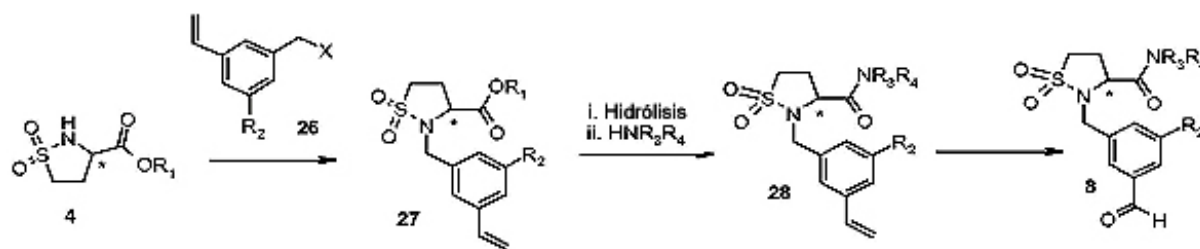
Tal como se ha indicado anteriormente, el compuesto de fórmula 25 es un ejemplo de un compuesto de fórmula 11, en la que R_2 representa dimetilamino. Los compuestos de fórmula 25 pueden convertirse en compuestos de la invención de fórmula 1, en la que R_2 representa dimetilamino, siguiendo la secuencia de etapas indicada en el Esquema 2 para la conversión de un compuesto de fórmula 11 en un compuesto de fórmula 1.

Disponibilidad de reactivos nitrilo de fórmula 5

Se encuentran disponibles comercialmente dos reactivos nitrilo de fórmula 5. El bromuro de 3-ciano-bencilo se encuentra disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI, USA. El alcohol 3-ciano-bencílico se encuentra disponible de TCI America, Portland, OR, USA.

Un nitrilo de fórmula 5 en la que R_2 representa dimetilamino puede prepararse convenientemente a partir de ácido 3-ciano-5-dimetilaminobenzoico, la síntesis del cual se describe en A. Slassi *et al.*, documento nº WO 2002/068417. Según este procedimiento el ácido se trata con un reactivo cloroformato, tal como cloroformato de metilo o cloroformato de etilo, en presencia de una base tal como trietilamina en un solvente inerte, tal como tolueno, a una temperatura inferior a aproximadamente 0°C. Las condiciones descritas en J.A. Price y D.S. Tarbell *Org., Synthesis* 37:20-23, 1957, pueden utilizarse convenientemente para llevar a cabo dicha transformación. Una solución del anhídrido mixto resultante en tetrahidrofurano seguidamente puede añadirse a una solución de borohidruro sódico en una mezcla de tetrahidrofurano y agua a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente para llevar a cabo la reducción en el alcohol de fórmula 5 en la que R_2 representa dimetilamino y X representa hidroxilo. Dicho compuesto puede convertirse convenientemente en el compuesto de fórmula 5 en la que R_2 representa dimetilamino y X representa bromo mediante el tratamiento del mismo con tribromuro de fósforo o una mezcla de N-bromosuccinimida y trifetilfosfina tal como se ha indicado anteriormente.

Preparación alternativa de aldehídos de fórmula 8



Esquema 5

Resultará fácilmente evidente para el experto medio en la materia de la química orgánica sintética que la transformación del reactivo de fórmula 4 en el reactivo de fórmula 8 puede llevarse a cabo utilizando procedimientos diferentes de los indicados de manera general en el Esquema 1. Por ejemplo, esta transformación puede llevarse a cabo mediante la utilización del reactivo vinilo de fórmula 26 (la disponibilidad y preparación del mismo se comentan posteriormente en la presente memoria), tal como se muestra en el Esquema 5. Según este procedimiento, el compuesto de fórmula 4 se alquila con el reactivo de fórmula 26, proporcionando el intermediario de fórmula 27. La hidrólisis del éster, seguido del acoplamiento de amida, conduce al intermediario de fórmula 28 y seguidamente la ozonólisis o corte oxidativo se utilizan para proporcionar el aldehído de fórmula 8.

La reacción del compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 26, en la que R_2 es hidrógeno o dimetilamino y X es un grupo saliente adecuado, tal como un haluro (por ejemplo bromo, cloro y yodo), éster de alquil- o aril-sulfonato (por ejemplo sulfonato de metano o sulfonato de tolueno), para proporcionar un compuesto de fórmula 27 puede llevarse a cabo utilizando una diversidad de condiciones que son bien conocidas por el experto ordinario en la materia, siendo dichas condiciones completamente análogas a las indicadas anteriormente en relación a la preparación del compuesto de fórmula 6.

La hidrólisis de un compuesto de fórmula 27 en el ácido carboxílico correspondiente se lleva a cabo utilizando condiciones que son bien conocidas en el campo de la síntesis orgánica, muchas de las cuales se indican de manera general en "Protective Groups in Organic Synthesis" [T.W. Greene y P.G.M. Wuts, 2a edición, John Wiley & Sons, N.Y., 1991] y que nuevamente son completamente análogas a las indicadas anteriormente en relación a la hidrólisis del compuesto de fórmula 6.

El acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula 27, en la que R_1 representa hidrógeno, con una amina de estructura HNR_3R_4 (la disponibilidad y preparación de la misma se comentan posteriormente en la presente

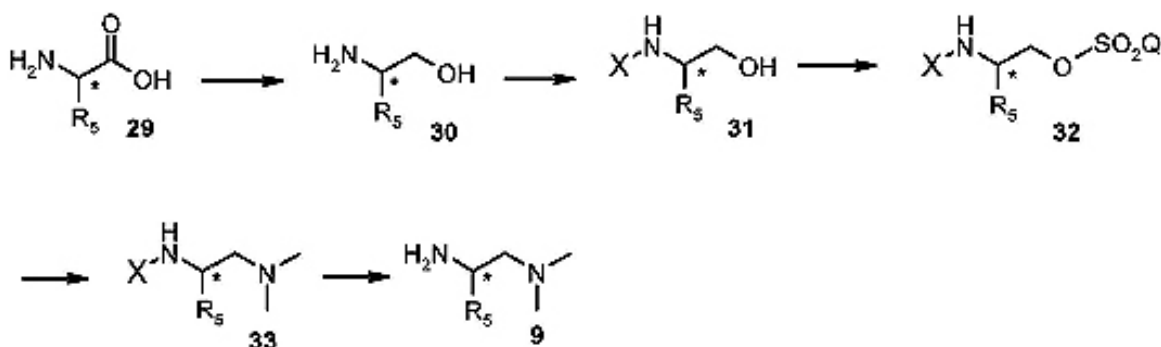
memoria), según el Esquema 5, puede llevarse a cabo utilizando métodos bien conocidos por el experto ordinario en la materia, y análogamente a los indicados anteriormente para la preparación de un compuesto de fórmula 7 a partir de un compuesto de fórmula 6 en la que R₁ representa hidrógeno.

5 La reacción del compuesto de fórmula 28 en la que R₂ es hidrógeno o dimetilamino para proporcionar un compuesto de fórmula 8 puede llevarse a cabo utilizando una diversidad de condiciones que son bien conocidas por el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 28 puede hacerse reaccionar con una mezcla de tetraóxido de osmio y peryodato sódico en un solvente inerte, tal como una mezcla de tetrahidrofurano y agua, o una mezcla de acetona y agua a aproximadamente la temperatura ambiente. Pueden encontrarse ejemplos de
10 condiciones específicas para esta reacción en la literatura, por ejemplo en C. Plisson *et al.*, J. Med. Chem. 50:4553-4560, 2007; en J.-U. Chung *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 15:6043-6053, 2007, o en C. Flentge *et al.*, documento n° US 2005/0131042. Alternativamente, el compuesto de fórmula 28 puede tratarse con gas ozono en un solvente inerte, tal como una mezcla de acetona y etanol o en diclorometano a temperatura baja, tal como entre aproximadamente -10°C o aproximadamente -78°C, y el ozónido resultante puede tratarse sin aislamiento con un agente reductor, tal como cinc en polvo, en presencia de ácido acético o dimetilsulfuro, proporcionando el aldehído de fórmula 8. Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de condiciones específicas para dicha reacción, por ejemplo en H. Maeda *et al.*, J. Org. Chem. 70:9693-9701, 2005; en A.I. Hikari *et al.*, J. Med. Chem. 46:3152-3161, 2003; o en S.L. Swann *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 124:13795-13805, 2002.

20 El bromometil-3-vinilbenceno, el compuesto de fórmula 26, en la que R₂ representa hidrógeno y X representa bromo, puede prepararse convenientemente utilizando el procedimiento dado a conocer en A. Naghipour *et al.*, Polyhedron 27:1947-1952, 2008.

El bromometil-3-dimetilamino-5-vinilbenceno, el compuesto de fórmula 26 en la que R₂ representa dimetilamino y X representa bromo puede prepararse en cuatro etapas a partir de 3-dimetilamino-5-hidroxibenzoato de metilo, la síntesis del cual se describe en R.W. Rickards *et al.*, documento n° WO 1984/000750. Según este procedimiento, se convierte 3-dimetilamino-5-hidroxibenzoato de metilo en el triflato mediante la reacción con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base, tal como trietilamina, diisopropilamina o piridina en un solvente inerte, tal como diclorometano, entre aproximadamente -10°C y aproximadamente la temperatura ambiente.
30 A continuación, el triflato experimenta una reacción de vinilación utilizando viniltributil-estaño en presencia de un catalizador de paladio, tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en un solvente inerte, tal como dioxano, a aproximadamente 100°C, proporcionando metil-éster de ácido 3-dimetilamino-5-vinilbenzoico. El éster se reduce mediante tratamiento con hidruro de litio-aluminio en un solvente inerte, tal como éter o tetrahidrofurano, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 35°C, proporcionando (3-dimetilamino-5-vinilfenil)-metanol. Dicho compuesto puede convertirse convenientemente en el compuesto de fórmula 26 en la que R₂ representa dimetilamino y X representa bromo mediante el tratamiento del mismo con tribromuro de fósforo o una mezcla de N-bromosuccinimida y trietilfosfina tal como se ha indicado anteriormente para la preparación de compuestos de fórmula 5 en la que X representa bromo.

40 *Preparación de aminas de fórmula 9*



Esquema 6

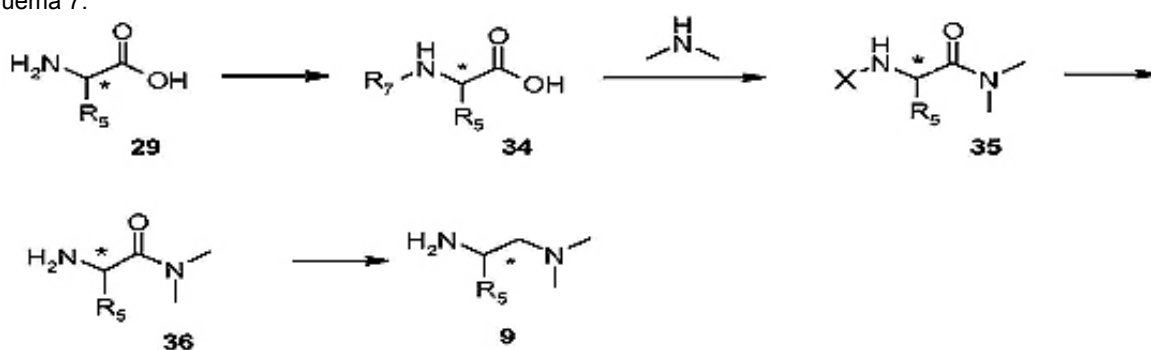
45 Un enfoque general a la transformación de un compuesto de fórmula 29 (la disponibilidad y preparación del mismo se comenta posteriormente en la presente memoria) en el compuesto de fórmula 9 se indica de manera general en el Esquema 6. La reacción de un ácido carboxílico de fórmula 29 en el alcohol de fórmula 30 puede llevarse a cabo utilizando métodos bien conocidos por el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, la transformación puede llevarse a cabo mediante la reacción de un ácido carboxílico de fórmula 29, o de un derivado apropiado del mismo (tal como un grupo éster), con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de litio-aluminio o borohidruro de litio,
50 preferentemente borohidruro de litio, y similares en un solvente etéreo adecuado, tal como tetrahidrofurano, y

similares, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a la temperatura ambiente, proporcionando un compuesto de fórmula 30. Esta reacción puede llevarse a cabo en presencia de cloruro de trimetilsililo. A continuación, la amina de fórmula 30 se convierte en el derivado protegido 31. Entre los grupos protectores de nitrógeno adecuados se incluyen *tert*-butoxicarbonilo, bencilo y similares, y pueden encontrarse muchos grupos apropiados en T. Greene y P. Wuts, *Protective Groups in Organic Syntheses*, 3a ed. Ed., John Wiley and Sons, 1999. La protección del grupo amino del compuesto de fórmula 30 como *tert*-butilcarbamatato, proporcionando el compuesto de fórmula 31 en la que X representa *tert*-butoxicarbonilo, puede llevarse a cabo utilizando una de entre varias reacciones bien conocidas. Por ejemplo, la amina de fórmula 30 puede tratarse con dicarbonato de di-*tert*-butilo o con 2-(Boc-oxiimino)-2-fenilacetronitrilo (BOC-ON) en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un solvente tal como tetrahidrofurano o acetonitrilo, o una mezcla de dioxano y agua, a aproximadamente la temperatura ambiente. Las referencias a procedimientos útiles para la protección de la amina con una diversidad de otros grupos protectores pueden encontrarse en Greene y Wuts (op. cit.).

La activación del alcohol de fórmula 31 con cloruro de toluenosulfonilo, seguido de la sustitución con una dialquilamina, preferentemente dimetilamina, proporciona un compuesto de fórmula 33. La preparación del toluenosulfonato de fórmula 32, en la que Q es *p*-tolilo, puede llevarse a cabo mediante tratamiento del alcohol de fórmula 31 con cloruro de *p*-toluenosulfonilo en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina o piridina en un solvente inerte, tal como diclorometano a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente. La conversión del tosionato de fórmula 32 en la amina de fórmula 33 se lleva a cabo convenientemente mediante tratamiento del compuesto de fórmula 32 con dimetilamina o hidrocloreuro de dimetilamina en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina o piridina en un solvente inerte, tal como diclorometano, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo utilizando piridina como solvente en ausencia de un solvente adicional. Pueden encontrarse ejemplos de condiciones específicas que pueden utilizarse para dicha reacción en J. Christoffers y A. Mann, *Chem. Eur. J.* 7:1014-1027, 2001.

La desprotección de un compuesto de fórmula 33 para proporcionar un compuesto de fórmula 9 puede llevarse a cabo utilizando reacciones bien conocidas por el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, la reacción de un compuesto de fórmula 33 con un ácido prótico (tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico), en un solvente inerte adecuado, tal como diclorometano o un solvente etéreo, tal como éter dietílico, y similares, a una temperatura de entre 0°C y la temperatura ambiente, preferentemente a la temperatura ambiente. Pueden encontrarse ejemplos de condiciones específicas para dicha reacción en T. Greene y P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a Ed., John Wiley and Sons, 1999.

Resultará fácilmente evidente para el experto ordinario en la materia de la química orgánica sintética que la transformación del reactivo de fórmula 29 en el reactivo de fórmula 9 puede llevarse a cabo utilizando procedimientos diferentes de los indicados de manera general en el Esquema 6. Por ejemplo, dicha transformación puede llevarse a cabo mediante la utilización de la secuencia de reacción indicada de manera general en el Esquema 7.



Esquema 7

Un compuesto de fórmula 29 puede hacerse reaccionar convenientemente con un grupo protector de nitrógeno adecuado. Entre los grupos protectores de nitrógeno adecuados se incluyen *tert*-butoxicarbonilo, bencilo y similares. Otros grupos protectores de amino para un compuesto de fórmula 29 pueden encontrarse en T. Greene y P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a Ed., John Wiley and Sons, 1999. La protección del grupo amino del compuesto de fórmula 29 como *tert*-butilcarbamatato para proporcionar el compuesto de fórmula 34 en la que X representa *tert*-butoxicarbonilo, puede llevarse a cabo utilizando una de entre varias reacciones bien conocidas. Por ejemplo, la amina de fórmula 29 puede tratarse con dicarbonato de di-*tert*-butilo o con 2-(Boc-oxiimino)-2-fenilacetronitrilo (BOC-ON) en presencia de una base, tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un solvente tal

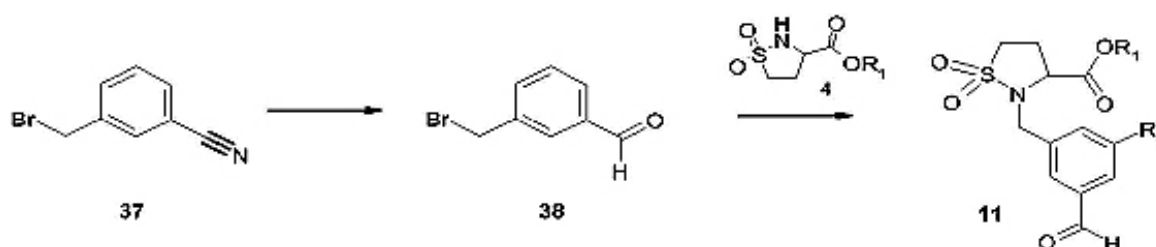
como tetrahidrofurano o acetonitrilo, o una mezcla de dioxano y agua, a aproximadamente la temperatura ambiente. Las referencias a procedimientos útiles para la protección de la amina con una diversidad de otros grupos protectores pueden encontrarse en Greene y Wuts (op. cit.).

5 El acoplamiento de un ácido carboxílico de fórmula 34 con dimetilamina, según el Esquema 7, para proporcionar un compuesto de fórmula 35 puede llevarse a cabo utilizando métodos bien conocidos por el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, la transformación puede llevarse a cabo mediante reacción de un ácido carboxílico de fórmula 34 o de un derivado apropiado del mismo, tal como un éster activado, con una amina de estructura HNMe₂ o una sal de adición de ácido correspondiente (por ejemplo la sal hidrocioruro) en presencia, en caso necesario, de un agente de acoplamiento, muchos ejemplos son bien conocidos en la química de los péptidos. La reacción se lleva a cabo convenientemente mediante tratamiento del ácido carboxílico de fórmula 34 con dimetilamina (en forma de la base libre o como la sal hidrocioruro) en presencia de una base apropiada, tal como diisopropiltilamina, un agente de acoplamiento, tal como hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio o TSTU, y opcionalmente en la presencia adicional de una sustancia que incrementa la velocidad de la reacción, tal como 1-hidroxibenzotriazol o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol. La reacción se lleva a cabo en un solvente inerte, tal como hidrocarburo clorado (por ejemplo diclorometano) o N,N-dimetilformamida o N-metilpirrolidinona, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a la temperatura ambiente. Alternativamente, la reacción puede llevarse a cabo mediante conversión del ácido carboxílico de fórmula 34 en un derivado éster activo, tal como éster de N-hidroxisuccinimida, y posteriormente haciendo reaccionar lo anterior con dimetilamina o una sal de adición de ácido correspondiente. Dicha secuencia de reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el ácido carboxílico de fórmula 34 con N-hidroxisuccinimida o 1-hidroxibenzotriazol, en presencia de un agente de acoplamiento, tal como N,N'-diciclohexilcarbodiimida o 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano o diclorometano, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente. El éster de N-hidroxisuccinimida o éster de 1-hidroxibenzotriazol resultante seguidamente se trata con dimetilamina o una sal de adición de ácido correspondiente, en presencia de una base, tal como una base orgánica (por ejemplo trietilamina o diisopropiltilamina o similar) en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida a aproximadamente la temperatura ambiente. Los ejemplos de condiciones de reacción específicas que pueden utilizarse para llevar a cabo dicha transformación pueden encontrarse en la literatura, tal como en, por ejemplo, J.J. Baldwin *et al.*, documento nº WO 2006/042150.

La desprotección de un compuesto de fórmula 35 para proporcionar un compuesto de fórmula 36 puede ser llevada a cabo por el experto ordinario en la materia utilizando condiciones de reacción que dependen de la naturaleza del grupo protector X. Por ejemplo la reacción puede llevarse a cabo mediante tratamiento de un compuesto de fórmula 35 en la que X representa *tert*-butoxicarbonilo con un ácido prótico (tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico), en un solvente inerte adecuado, tal como diclorometano o un solvente etéreo, tal como éter dietílico, y similares, a una temperatura de entre 0°C y la temperatura ambiente, preferentemente a la temperatura ambiente. Pueden encontrarse ejemplos de condiciones específicas para dicha reacción en T. Greene y P. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3a Ed., John Wiley and Sons, 1999.

El compuesto de fórmula 36 puede reducirse convenientemente en la amina correspondiente de fórmula 9 utilizando métodos bien conocidos por el experto en la materia de la síntesis orgánica. Por ejemplo, la reducción del compuesto de fórmula 36 con un agente reductor adecuado, tal como hidruro de litio-aluminio o borohidruro de litio, preferentemente hidruro de litio-aluminio, y similares, y en un solvente etéreo adecuado, tal como tetrahidrofurano y similares, a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente la temperatura ambiente, preferentemente a la temperatura ambiente, proporciona un compuesto de fórmula 9.

Preparación alternativa de determinados aldehídos de fórmula 11



Esquema 8

50 En el caso en que R₂ representa hidrógeno, se muestra en el Esquema 8 una opción adicional para la preparación del compuesto de fórmula 11. Según este procedimiento, el 3-(bromometil)benzonitrilo, que es el compuesto de

fórmula 37, puede reducirse para proporcionar el compuesto de fórmula 38. Este intermediario seguidamente puede hacerse reaccionar con el sulfato de fórmula 4, proporcionando el compuesto de fórmula 11.

5 El 3-(bromometil)benzonitrilo, que es el compuesto de fórmula 37, se encuentra disponible comercialmente de proveedores tales como Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI, USA; Alfa Aesar, Ward Hill, MA, USA; TCI America, Portland, OR, USA, y Acros Organics USA, Morris Plains, NJ, USA

10 La reducción del compuesto de fórmula 37 para proporcionar el aldehído de fórmula 38 puede llevarse a cabo convenientemente mediante tratamiento del compuesto de fórmula 37 con un agente reductor que es conocido de la técnica que resulta eficaz en la reducción de los nitrilos en aldehídos en presencia de un haluro de bencilo. Un ejemplo de dicho agente reductor es el hidruro de diisobutil-aluminio. La reacción puede llevarse a cabo mediante la disolución del compuesto de fórmula 37 en un solvente inerte, tal como clorobenceno y la adición de una solución de hidruro de diisobutil-aluminio en un solvente inerte, tal como tolueno o hexanos, a una temperatura de aproximadamente 0°C. Pueden encontrarse en la literatura las condiciones específicas para llevar a cabo esta
15 reacción, en por ejemplo B.C. Bookser y T.C. Bruice, J. Am. Chem. Soc. 113:4208-4218, 1991.

20 La reacción del compuesto de fórmula 4 con un compuesto de fórmula 38 para proporcionar un compuesto de fórmula 11 puede llevarse a cabo utilizando una diversidad de condiciones que son bien conocidas por el experto ordinario en la materia. Por ejemplo, el compuesto de fórmula 4 puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula 38 en presencia de una base apropiada, tal como un carbonato de metal (tal como carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de litio, preferentemente carbonato de cesio) en un solvente adecuado, tal como N,N-dimetilformamida y/o tetrahidrofurano. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y la temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente.

25 *Disponibilidad de reactivos aldehído de fórmula 13*

Muchos reactivos aldehído de fórmula 13 se encuentran disponibles comercialmente de varios proveedores, incluyendo los siguientes:

- 30 • Acros Organics USA, 500 American Road, Morris Plains, NJ 07950, USA
 • Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA.
 • Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835, USA • Apollo Scientific Ltd., Whitefield Road, Bredbury, Stockport, Cheshire SK6 2QR, UK.
 • Matrix Scientific, P.O. Box 25067, Columbia, SC 29224-5067, USA
 35 • Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, USA.
 • TCI America, 9211 N. Harborage Street, Portland, OR 97203, USA

40 Además de reactivos disponibles comercialmente, los compuestos de fórmula 13 pueden prepararse utilizando varios procedimientos que son ampliamente conocidos en el campo de la síntesis orgánica. Puede encontrarse un listado de muchos de estos métodos en "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" [R. C. Larock, VCH Publishers, Inc. New York, 1989], por ejemplo en las páginas 604 a 624. Entre algunas de las reacciones más comunes utilizadas para preparar aldehídos de fórmula 13 se incluyen la oxidación de alcoholes bencílicos (por ejemplo utilizando dióxido de manganeso, utilizando condiciones de Swern, utilizando el peryodinano de Dess-Martin, o utilizando el ácido o-yodóxibenzoico); la reducción de derivados de ácido carboxílico (por ejemplo ésteres o nitrilos) utilizando hidruro de diisobutil-aluminio, hidruro de bis(2-metoxietoxi)-aluminio sódico (Red-Al) o similares; la carbonilación catalizada por paladio; el intercambio de litio-halógeno seguido de la reacción del anión con una formamida, tal como N-formil-piperidina o N,N-dimetilformamida, o mediante corte oxidativo del doble enlace de un derivado vinilbenceno.

50 Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de las condiciones exactas para llevar a cabo la oxidación de un alcohol bencílico en un benzaldehído, por ejemplo en J.S. Yadav *et al.*, Tetrahedron 60:2131-2135, 2004; en C. Kuhakam *et al.*, Synth. Commun. 36:2887-2892, 2006; en C. Theeraladanon *et al.*, Tetrahedron 60:3017-3035, 2004; en H. Zhao and A. Thurkauf Synth. Commun. 31:1921-1926, 2001; en A. W. White *et al.*, J. Med. Chem. 43:4084-4097, 2000; en J. Clayden *et al.*, Tetrahedron 60:4399-4412, 2004; en N. Maezaki *et al.*, Tetrahedron 56:7927-7945, 2000; en A. P Combs *et al.*, J. Med. Chem. 49:3774-3789, 2006; y en R. M. Moriarty *et al.*, J. Org. Chem. 68:1890-1902, 2004.

60 Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de las condiciones exactas para llevar a cabo la reducción de un éster de carboxilato en un benzaldehído, por ejemplo en N. Nakane *et al.* J. Org. Chem. 69:3538-3545, 2004; T. Abe *et al.*, Tetrahedron 57:2701-2710, 2001, y en R. Kanazawa and T. Tokoroyama Syntheses 526-527, 1976.

Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de las condiciones exactas para llevar a cabo la reducción de un nitrilo en un benzaldehído, por ejemplo en D. Castellnou *et al.*, Tetrahedron 61:12111-12120, 2005; en T. Itoh *et al.*, J. Am.

Chem. Soc. 128:957-967, 2006; E. David *et al.*, J. Org. Chem. 70:3569-3573, 2005, y en B. D. Roth *et al.* J. Med. Chem. 33:21-31, 1990.

- 5 Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de las condiciones exactas adecuadas para llevar a cabo la conversión de un derivado bromobenceno o yodobenceno mediante intercambio metal-halógeno seguido de formilación, por ejemplo en T. Klis y J. Serwatowski, Tetrahedron Lett. 48:1169-1173, 2007; C. G. Oliveri *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 128:16286-16296, 2006; en S. Fergus *et al.*, J. Org. Chem. 69:4663-4669, 2004, y en S. Hibino *et al.*, Heterocycles 28:275-282, 1989.
- 10 Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de las condiciones exactas para llevar a cabo la carbonilación catalizada por paladio de un derivado halobenceno o similar, por ejemplo en K. Orito *et al.*, J. Org. Chem. 64:6583-6596, 1999; en R.W. Bates *et al.*, Tetrahedron 51:8199-9212, 1995, y en H. Iwamoto *et al.*, Tetrahedron Lett. 43:8191-8194, 2002.
- 15 Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de las condiciones exactas adecuadas para llevar a cabo el corte oxidativo del doble enlace de un derivado vinilbenceno, por ejemplo en A. Srikrishna y G. Satyanarayana Tetrahedron 62:2893-2900, 2006; H. Maeda *et al.*, J. Org. Chem. 70:9693-9701, 2005; en A. Hashimoto *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 13:3627-3639, 2005; en S. Lai y D. G. Lee Syntheses 1645-1648, 2001; en Y.-Z. Hu y D. L. J. Clive, J. Chem. Soc. Pekin Trans I. 1421-1424, 1997; en S. Rao Kasibhatla *et al.*, J. Med. Chem. 43:1508-1518, 2000 y en D. Yang y C. Zhang, J. Org. Chem. 66:4814-4818, 2001.

- 25 También pueden prepararse varios aldehídos de fórmula 13 a partir de derivados de benceno con un protón ácido, tales como, por ejemplo, un derivado de benceno que contiene un hidrógeno en un carbono contiguo a un carbono que porta un grupo flúor. Dicho derivado de benceno puede tratarse con una base amida fuerte, tal como diisopropilamida de litio, en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano, a temperatura baja, tal como de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente -50°C, seguido de la adición de una fuente de formilo, tal como N,N-dimetilformamida o N-formilpiperidina, nuevamente a una temperatura de aproximadamente -78°C. Pueden encontrarse en la literatura ejemplos de las condiciones exactadas para llevar a cabo esta reacción, por ejemplo en A.J. Bridges *et al.*, Tetrahedron Lett. 33:7499-7502, 1992; en A. J. Cantrell *et al.*, J. Med. Chem. 39:4261-4274, 1996; en T. Akama., J. Med. Chem. 41:2056-2067, 1998, y en R. J. Mattson *et al.*, J. Org. Chem. 64:8004-8007, 1999.
- 30

Preparación alternativa de ácidos carboxílicos de fórmula 29

- 35 Muchos ácidos carboxílicos o sus ésteres de alquilo inferior de fórmula 29, en la que R₅ es alquilo, arilo o hidrógeno se encuentran disponibles comercialmente de varios proveedores, incluyendo los siguientes:
- Acros Organics USA, Morris Plains, NJ 07950, USA
 - Aldrich Chemical Company, Inc., Milwaukee, WI 53233, USA.
 - Alfa Aesar, Ward Hill, MA 01835, USA
 - 40 • Apollo Scientific Ltd., Stockport, Cheshire SK6 2QR, UK.
 - Bachem California Inc., Torrance, CA, USA
 - Chem-Impex International, Inc., Wood Dale, IL 60191, USA
 - Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC 29172, USA.
 - Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO, USA
 - 45 • TCI America, Portland, OR 97203, USA
 - 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA

- 50 En los casos en que los compuestos de fórmula 29 no se encuentren disponibles comercialmente, pueden prepararse utilizando procedimientos que son bien conocidos en los campos de la química de aminoácidos y de la química de péptidos. Se han publicado varias revisiones sobre la síntesis de aminoácidos, incluyendo las siguientes: J.-A. Ma Angew. Chem. Intl. Edn. Engl. 42:4290-4299, 2003; G. C. Barrett Amino Acids, Pept. Prot. 32:1-106, 2001; F. A. Davis y B.-C., Chen Chem. Soc. Rev. 27:13-18, 1998; N. J. Turner, Curr. Org. Chem. 1:21-36, 1997; M. J. Burk *et al.*, Pure Appl. Chem. 68:37-44, 1996; Y. N. Belokon, Pure Appl. Chem. 64:1917-1924, 1992 y H. E. Shoemaker *et al.*, Pure Appl. Chem. 64:1171-1175, 1992. Estas revisiones describen varios procedimientos diferentes que pueden utilizarse para sintetizar compuestos de fórmula 29.
- 55

Disponibilidad de reactivos amina de fórmula HNR₃R₄

- 60 Muchas aminas de fórmula HNR₃R₄ en la que R₃ es hidrógeno y R₄ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo se encuentran disponibles comercialmente y se muestran ejemplos posteriormente.

Los siguientes son compuestos de fórmula HNR₃R₄ en la que R₃ es hidrógeno y R₄ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo, que se encuentran disponibles comercialmente.

De Sigma-Aldrich Corporation, Saint Louis, MO 63178, USA: (-)-isopinocamfeilamina, (+)-isopinocamfeilamina, (R)-(+)-bornilamina, 1-adamantanamina, 2-metilciclohexilamina, 4-metilciclohexilamina, ciclobutilamina, cicloheptilamina, ciclohexilamina, ciclooctilamina, ciclopentilamina, ciclopropilamina y exo-2-ami-nonorborno.

De Alfa-Aesar, Ward Hill, MA, 01835, USA: 1-amino-2-metilciclohexano, 4-*terc*-butilciclohexilamina.

De Allichem LLC, Savage, MD, 20763-9504, USA: 3,3,5,5-tetrametil-ciclohexilamina, 4,4-dimetilciclohexilamina y trans-2-metilciclohexilamina.

De APAC Pharmaceutical, LLC, Columbia, MD, 21045, USA: trans-2-metilciclohexilamina.

De Aurora Fine Chemicals LLC, San Diego, CA, 92126, USA: 2-etilciclopentanamina, 2-metilciclopentanamina y hexahidro-2,5-metanopentalén-3a(1H)-amina.

De 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA: hidrocloreto de (6)-2-endo-amino-3-exo-isopropilbicyclo[2.2.1]heptano, 2,6-dimetilciclohexanamina, cis-1-amino-4-*terc*-butilciclohexano y 1-mentilamina.

De ChemBridge Corporation, San Diego, CA 92127, USA: (1-isopropilciclopropil)amina, (3-etil-1-adamantil)amina, (3-isopropil-1-adamantil)amina y bicyclo[2.2.1]heptán-2-amina.

De Chemgenx LLC, Rocky Hill, NJ, 08553, USA: cis-4-(1-metiletil)-ciclohexanamina.

De Enamina, Kiev 01103, Ucrania: 2-etilciclohexanamina, 2-isopropil-5-metilciclohexanamina y decahidronaftalén-2-amina.

De Matrix Scientific, Columbia, SC 29224-5067, USA: 1-metil-ciclobutilamina, 2-*terc*-butilciclohexanamina, 3,5,7-trimetil-adamantán-1-ilamina, 4-(1,1-dimetilpropil)ciclohexanamina y 4-etilciclohexanamina.

De SYNCHEM OHG, Felsberg-Altenburg, D-34587, Alemania: 1-amino-3-metiladamantano y 2-amino-2-metiladamantano.

De TCI America, Portland, OR 97203, USA: 3,3,5-trimetilciclohexilamina y trans-4-metilciclohexilamina.

De TimTec LLC, Newark, DE 19711, USA: 2-aminoadamantano, 2-*terc*-butil-ciclohexilamina y memantina.

De UkrOrgSynthesis, Kiev, 01133, Ucrania: 1-amino-1-metilciclohexano y 4-propilciclohexán-1-amina.

Además de las aminas de fórmula HNR_3R_4 en la que R_3 es hidrógeno y R_4 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo que se encuentra disponible comercialmente, muchos métodos para la preparación de dichas aminas son bien conocidos por el experto ordinario en la materia de la síntesis orgánica. Muchos de estos métodos se mencionan en "The Chemistry of the Amino Group" [M. S. Gibson; S. Patai Ed.; John Wiley & Sons, Ltd. London 1968, 37-77], en "Advanced Organic Chemistry" [J. March, 3a edición, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1985], en las páginas 1153 a 1154, y en "Comprehensive Organic Transformations A Guide to Functional Group Preparations" [R. C. Larock, VCH Publishers, Inc. New York, 1989], en las páginas 1061 a 1063. Como un ejemplo de preparación de una amina de fórmula HNR_3R_4 , una cetona tal como (1R)-(+)-canfor puede convertirse en la oxima correspondiente mediante tratamiento de la cetona con hidrocloreto de hidroxilamina en un solvente inerte tal como etanol a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente. A continuación, la oxima correspondiente puede disolverse en un alcohol, tal como alcohol amílico y después tratarse con sodio añadido en trozos pequeños durante un periodo prolongado, tal como aproximadamente cuatro horas, a una temperatura aproximadamente igual a la temperatura de reflujo del solvente, proporcionando la amina de fórmula HNR_3R_4 , que en este caso es hidrocloreto de (-)-endo-bornilamina, un compuesto en el que R_3 representa hidrógeno y R_4 representa la fracción bornilo. Pueden encontrarse en la literatura las condiciones exactas para llevar a cabo dicha reacción, por ejemplo en L.A. Paquette y R. F. Doehner, Jr., J. Org. Chem. 45:5105-5113, 1980.

Las aminas de fórmula HNR_3R_4 , en la que R_3 es hidrógeno y R_4 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo pueden prepararse a partir de una cetona cíclica mediante tratamiento de la cetona con hidrógeno y amonio en presencia de un catalizador metal noble, tal como paladio o rutenio, cualquiera de los cuales puede soportarse opcionalmente sobre carbono, en la presencia adicional opcional de cloruro amónico a una temperatura de aproximadamente 200°C. Las condiciones exactas para esta reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en T. Ikenaga *et al.*, Tetrahedron 61:2105-2109, 2005.

- Las aminas de fórmula HNR_3R_4 en la que R_3 es hidrógeno y R_4 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo pueden prepararse a partir de un cicloalqueno mediante tratamiento del cicloalqueno con complejo de borano-tetrahidrofurano en un solvente inerte tal como tetrahidrofurano a aproximadamente la temperatura ambiente, formando el organoborano correspondiente y tratando después este material con cloramina en presencia de hidróxido sódico acuoso. Alternativamente, el organoborano puede tratarse con ácido hidroxilamina-O-sulfónico en diglima a aproximadamente 100°C, proporcionando la amina de fórmula HNR_3R_4 . Las condiciones exactas para dicha reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en H.C. Brown *et al.*, *Tetrahedron* 43:4071-4078, 1987.
- Las aminas de fórmula HNR_3R_4 en la que R_3 es hidrógeno y R_4 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo pueden prepararse a partir de un alcohol de fórmula HOR_4 mediante conversión en la azida correspondiente de fórmula N_3R_4 y la posterior reducción de la azida.
- El desplazamiento del grupo hidroxilo del alcohol de fórmula HOR_4 para proporcionar al análogo azido correspondiente puede llevarse a cabo mediante tratamiento de una mezcla del alcohol de fórmula HOR_4 y difenilfosforil-azida (DPPA) con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) bajo condiciones anhidras a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 10°C durante aproximadamente 18 horas en un solvente inerte, tal como tolueno o N,N-dimetilformamida. Las condiciones exactas para llevar a cabo dicha reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en P. Bremond *et al.*, *Syntheses* 290-296, 2009; en P. Wyrebek *et al.*, *Tetrahedron* 65:1268-1275, 2009; en H. Ryu *et al.*, *J. Med. Chem.* 51:57-67, 2008; o en I. Izquierdo *et al.*, *Tetrahedron* 63:1440-1447, 2006.
- La hidrogenación del derivado azido anteriormente indicado para proporcionar la amina correspondiente de fórmula HNR_3R_4 en la que R_3 es hidrógeno y R_4 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo puede llevarse a cabo en presencia de paladio al 5% sobre carbono bajo una presión de hidrógeno de entre aproximadamente la presión atmosférica y aproximadamente 350 psi, a temperatura ambiente, durante 1,5 horas, en un solvente orgánico tal como acetato de etilo, metanol o etanol. Pueden encontrarse en la literatura las condiciones exactas para llevar a cabo dicha reacción, por ejemplo en M. Enomoto y S. Kuwarahara, *Angew. Chem. Intl. Edn. Engl.* 48:1144-1148, 2009; en T. Ooi *et al.*, documento n° US 2009/131716; en X. Wang *et al.*, *Tetrahedron* 63:6141-6145, 2007, y en N. Ciliberti *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 15:3065-3081, 2007.
- Alternativamente, la reducción del grupo azida para proporcionar la amina de fórmula HNR_3R_4 en la que R_3 es hidrógeno y R_4 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo puede llevarse a cabo mediante tratamiento de la azida con trifenilfosfina en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano, en presencia de agua a una temperatura de entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 65°C. Las condiciones exactas para llevar a cabo dicha reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en B. Han *et al.*, documento n° WO 2008/148689; en G. Liu *et al.*, *Org. Lett.* 11:1143-1146, 2009; en X. Wang *et al.*, *Tetrahedron* 63:6141-6145, 2007, o en I. Shimada *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* 16:1966-1982, 2008.
- Las aminas de fórmula HNR_3R_4 en la que R_3 es hidrógeno y R_4 es cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo pueden prepararse a partir de un alcohol terciario de fórmula HOR_4 utilizando una reacción de Ritter con ácido hidroclórico. Según dicho procedimiento, se añade ácido sulfúrico concentrado a una mezcla del alcohol terciario de fórmula HOR_4 y aminorado de potasio en éter dibutílico y la mezcla se calienta a aproximadamente 40°C, proporcionando la amina de fórmula HNR_3R_4 . Pueden encontrarse en la literatura las condiciones exactas para llevar a cabo dicha reacción, por ejemplo en M. Mousseron *et al.*, *Bull. Soc. Chim. France* 596-600, 1957 (*Chemical Abstracts* 51:76818).
- Muchas aminas de fórmula HNR_3R_4 en la que R_3 es hidrógeno y R_4 es bencilo sustituido opcionalmente con halógeno se encuentran disponibles comercialmente y se muestran ejemplos posteriormente.
- De Acros Organics, Geel, Bélgica: 4-bromo-2-fluorobencilamina.
- De Sigma-Aldrich Corporation, Saint Louis, MO 63178, USA: 2,3-diclorobencilamina, 2,3-difluorobencilamina, 2,4-diclorobencilamina, 2,4-difluorobencilamina, 2,5-diclorobencilamina, 2,5-difluorobencilamina, 2,6-difluorobencilamina, 2-clorobencilamina, 2-fluorobencilamina, 3,4-diclorobencilamina, 3,4-difluorobencilamina, 3,5-difluorobencilamina, 3-clorobencilamina, 3-fluorobencilamina, 3-yodobencilamina, 4-bromobencilamina, 4-clorobencilamina, 4-fluorobencilamina, hidrocloreto de 5-bromo-2-fluorobencilamina y bencilamina.
- De Alfa-Aesar, Ward Hill, MA, 01835, USA: hidrocloreto de 2,3,4,6-tetrafluorobencilamina, 2,3,4-trifluorobencilamina, 2,3,5-trifluorobencilamina, 2,3,6-trifluorobencilamina, 2,3-dicloro-6-fluorobencilamina, 2,4,5-trifluorobencilamina, 2,4,6-trifluorobencilamina, 2,4-dicloro-5-fluorobencilamina, 2,6-diclorobencilamina, 2-bromobencilamina, 2-cloro-3,6-difluorobencilamina, 2-cloro-4,5-difluorobencilamina, 2-cloro-4-fluorobencilamina, 2-cloro-5-fluorobencilamina, 2-cloro-6-fluorobencilamina, 3,4,5-trifluorobencilamina, 3,5-diclorobencilamina, hidrocloreto de 3-bromo-4-

florobencilamina, 3-bromobencilamina, 3-cloro-2,4-diflorobencilamina, 3-cloro-2,6-diflorobencilamina, 3-cloro-2-florobencilamina, 3-cloro-4-florobencilamina, 3-cloro-5-florobencilamina, 4-cloro-2,6-diflorobencilamina, 4-cloro-2-florobencilamina, 4-cloro-3-florobencilamina, 4-yodobencilamina y 5-cloro-2-florobencilamina.

5 De Allichem LLC, Savage, MD, 20763-9504, USA: 5-bromo-2-(aminometil)-1,3-diflorobenzene y 5-bromo-2,3-diflorobencilamina.

De 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA: hidrocloreuro de 2-bromo-4-florobencilamine, 2-bromo-5-florobencilamina y 2-yodobencilamina.

10 De Beta Pharma, Inc., New Haven, CT 06511, USA: 2,3,5-triclorobencilamina, 2,3,6-triclorobencilamina, 3,5-dibromobencilamina y hidrocloreuro de 3-bromo-5-florobencilamina.

De Enamine, Kiev 01103, Ucrania: 1-(5-bromo-2-fluorofenil)metanamina.

15 De Fluorochem Ltd., Old Glossop, Derbyshire SK13 7RY, Reino Unido: 5-cloro-2,4-diflorobencilamina.

Además de las aminas de fórmula HNR_3R_4 en la que R_3 es hidrógeno y R_4 es bencilo sustituido opcionalmente con halógeno que se encuentra disponible comercialmente, muchos métodos para la preparación de dichas aminas son bien conocidos por el experto ordinario en la materia de la síntesis orgánica. Muchos de estos métodos se mencionan en "The Chemistry of the Amino Group" [M. S. Gibson; S. Patai Ed.; John Wiley & Sons, Ltd. London 1968, 37-77], en "Advanced Organic Chemistry" [J. March, 3a edición, John Wiley & Sons, Inc. New York, 1985], en las páginas 1153 a 1154, y en "Comprehensive Organic Transformations A Guide to Functional Group Preparations" [R. C. Larock, VCH Publishers, Inc. New York, 1989] en las páginas 1061 a 1063.

25 Un ejemplo de un método que puede utilizarse para preparar aminas de fórmula HNR_3R_4 en la que R_3 es hidrógeno y R_4 es bencilo sustituido opcionalmente con halógeno (con la condición de que el halógeno sea estable frente a las condiciones de reacción) es la hidrogenación catalítica de los benzonitrilos. Según dicho procedimiento, el nitrilo de fórmula ArCN en la que el grupo arilo Ar representa la parte aromática del grupo bencilo R_4 , se trata con hidrógeno en presencia de un catalizador metal noble, tal como paladio, níquel o cobalto, en un solvente inerte tal como etanol, a aproximadamente la temperatura ambiente. Pueden encontrarse en la literatura las condiciones exactas para llevar a cabo dicha reacción, por ejemplo en L. Hegedus *et al.*, Appl. Catal. A. 296:209-215, 2005, o en F.E. Gould *et al.*, J. Org. Chem. 25:1658-1660, 1960.

35 Alternativamente, la reducción del nitrilo de fórmula ArCN en la que el grupo arilo Ar representa la parte aromática del grupo bencilo R_4 puede llevarse a cabo a una presión de hidrógeno elevada, tal como a aproximadamente 50 bar en presencia de un catalizador homogéneo, tal como una mezcla de bis(2-metilalil)-1,5-ciclooctadien-rutenio (II), 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno y *tert*-butóxido de potasio en tolueno a aproximadamente 80°C utilizando condiciones similares a las dadas a conocer en S. Enthaler *et al.*, Chem. Eur. J. 14:9491-9494, 2008.

40 A modo de alternativa adicional, la reducción del nitrilo de fórmula ArCN en la que el grupo arilo Ar representa la parte aromática del grupo bencilo R_4 puede llevarse a cabo mediante tratamiento del nitrilo con diisopropilaminoborano en presencia de cantidades catalíticas de borohidruro de litio en un solvente inerte, tal como tetrahidrofurano a una temperatura de aproximadamente la temperatura ambiente, utilizando condiciones similares a las dadas a conocer en D. Haddenham *et al.*, J. Org. Chem. 74:1964-1970, 2009.

50 Un ejemplo de un método diferente que puede utilizarse para preparar aminas de fórmula HNR_3R_4 en la que R_3 es hidrógeno y R_4 es bencilo sustituido opcionalmente con halógeno es la conversión de un haluro de bencilo en una azida de bencilo, seguido de la reducción de la azida, proporcionando la bencilamina. Según dicho procedimiento, el haluro de bencilo de fórmula R_4X en la que X representa un grupo saliente, tal como un haluro (por ejemplo bromo, cloro y yodo), éster de alquil- o aril-sulfonato (por ejemplo metanosulfonato o toluenosulfonato) se hace reaccionar con una sal azida de metal alcalino, tal como azida sódica, en un solvente inerte, tal como dimetilsulfóxido o etanol a una temperatura de entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 80°C. Pueden encontrarse en la literatura las condiciones exactas para llevar a cabo dicha reacción, por ejemplo en Y. Zhao *et al.*, Bioorg. Med. Chem. 16:6333-6337, 2008 (material complementario); en M. Compain-Batissou *et al.*, Heterocycles 71:27-38, 2007, o en F. Tegtmeier *et al.*, documento nº US 2008/0044354. El grupo azida resultante puede reducirse utilizando condiciones que son similares a las indicadas anteriormente para la preparación de una amina de fórmula HNR_3R_4 , en la que R_3 es hidrógeno y R_4 es cicloalquilo.

60 Varias aminas de fórmula HNR_3R_4 en la que R_3 y R_4 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman piperidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de hidroxilo y fenilo sustituido opcionalmente con halógeno, se encuentran disponibles comercialmente y se muestran posteriormente.

De Sigma-Aldrich Corporation, Saint Louis, MO 63178, USA: piperidina, 4-hidroxipiperidina, 4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidina, 3-hidroxipiperidina, 4-fenilpiperidina, 4-(4-bromofenil)-4-piperidinol, 4-hidroxi-4-fenilpiperidina, hidrocloreto de (R)-3-hidroxipiperidina e hidrocloreto de (S)-3-hidroxipiperidina.

De Matrix Scientific, Columbia, SC 29224-5067, USA: 2-fenilpiperidina, 3-fenilpiperidina, hidrocloreto de 4-(3-fluorofenil)-piperidina, hidrocloreto de 4-(4-fluorofenil)-piperidina, 4-(4-fluorofenil)-4-hidroxipiperidina, hidrocloreto de 4,4-difenilpiperidina, hidrocloreto de 3-fenilpiperidina, hidrocloreto de 2-fenilpiperidina, hidrocloreto de 4-(2-fluorofenil)piperidina, hidrocloreto de 3-(4-fluorofenil)piperidina, hidrocloreto de 3-(3-fluorofenil)piperidina, hidrocloreto de 3-(2-fluorofenil)piperidina, 2-(4-fluorofenil)piperidina, 2-(2-fluorofenil)piperidina y 4-(2-fluorofenil)-piperidin-4-ol.

De Oakwood Products, Inc., West Columbia, SC, USA: hidrocloreto de 4-(4-clorofenil)-piperidina, hidrocloreto de 4-(3-clorofenil)piperidina, 4-(4'-bromofenil)piperidina, 4-(3-fluorofenil)-piperidina, 4-(3,5-dicloro-fenil)-piperidina, 4-(2,4-difluorofenil)piperidina, (S)-3-fenilpiperidina, hidrocloreto de 4-(4-fluorofenil)-piperidin-4-ol, hidrocloreto de 4-(3,5-difluorofenil)piperidina, 3-hidroxi-3-fenil-piperidina, hidrocloreto de 4-(4-bromofenil)-piperidina e hidrocloreto de 4-(3-bromo-fenil)-piperidina.

De UkrOrgSynthesis, Kiev, 01133, Ucrania: 4-(4-fluorofenil)piperidina, 4-(2-fluorofenil)piperidina, 2-(3-fluorofenil)piperidina, 4-(3,5-difluorofenil)piperidina, 2-(2,4-difluorofenil)piperidina, 2-(2,5-difluorofenil)piperidina, 4-(3,4-difluorofenil)piperidina, 2-(2,6-difluorofenil)piperidina, 2-(3,4-difluorofenil)piperidina, 4-(2,6-difluorofenil)piperidina y 4-(2,5-difluorofenil)piperidina.

De Chem-Impex International, Inc., Wood Dale, IL 60191, USA: hidrocloreto de 2-(4-clorofenil)piperidina, hidrocloreto de 4-(4-clorofenil)-4-fenilpiperidina, hidrocloreto de 3,3-difenilpiperidina, hidrocloreto de 4-fenilpiperidina, hidrocloreto de 2-(4-fluorofenil)piperidina, 2-(4-bromo-fenil)-piperidina e hidrocloreto de 4-(4-fluorofenil)-4-fenilpiperidina.

De 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA: 4-(4-clorofenil)piperidina, hidrocloreto de 4-(2-clorofenil)-piperidina, hidrocloreto de 4-(3,4-difluorofenil)-piperidina y 1,5-dideoxi-1,5-imino-xilitol.

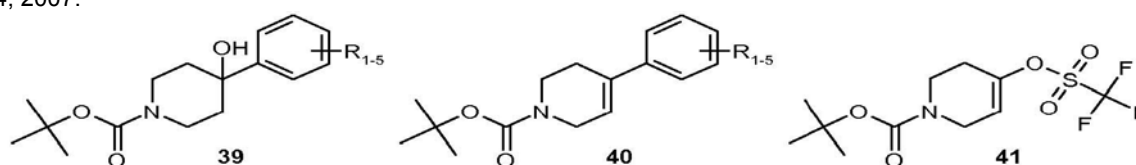
De Allichem LLC, Savage, MD, 20763-9504, USA: 4-(3-bromofenil)-piperidina y 4-(3-clorofenil)piperidina.

De Beta Pharma, Inc., New Haven, CT 06511, USA: 4,4-difenilpiperidina, 4-(4-bromofenil)-4-(4-clorofenil)piperidina y 4,4-bis(4-clorofenil)piperidina.

De ChemBridge Corporation, San Diego, CA 92127, USA: 3-(4-clorofenil)piperidina.

Además de los compuestos disponibles comercialmente de fórmula HNR_3R_4 en la que R_3 y R_4 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman piperidinilo sustituido en la posición 4 con un grupo hidroxilo y un grupo fenilo sustituido opcionalmente con el halógeno indicado anteriormente; pueden prepararse compuestos adicionales de este tipo utilizando reacciones que son bien conocidas en el campo de la síntesis orgánica.

Por ejemplo, dicho compuesto puede prepararse mediante tratamiento de un bromuro de arilo con metal magnesio en éter a aproximadamente la temperatura ambiente, proporcionando el reactivo de Grignard correspondiente o alternativamente con n-butil-litio en tetrahidrofurano a aproximadamente -78°C , proporcionando el reactivo de organolitio correspondiente, cualquiera de los cuales seguidamente puede tratarse con 1-*tert*-butoxi-carbonil-4-piperidona en el mismo solvente a una temperatura de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente la temperatura ambiente, proporcionando el alcohol de fórmula 39. En la literatura pueden encontrarse las condiciones exactas para llevar a cabo dicha reacción, por ejemplo en M. Tomishima *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 18:2886-2890, 2008; en C. Sonesson *et al.*, documento n° US 2008/0269286; en G. Chang *et al.*, documento n° US 2007/0213371, o en G. Chiu *et al.*, documento n° US 2006/0217419. El grupo protector *tert*-butoxicarbonilo seguidamente puede eliminarse del modo habitual por ejemplo, mediante tratamiento del mismo con HCl en dioxano, o con ácido trifluoroacético en diclorometano a aproximadamente la temperatura ambiente, proporcionando la piperidina deseada. Las condiciones exactas para llevar a cabo dicha reacción pueden encontrarse en la literatura, por ejemplo en P. Zhang *et al.*, documento n° US 2007/0088036; en Y. Jiang *et al.*, J. Med. Chem. 50:3870-3882, 2007; en C. Zhi *et al.*, J. Med. Chem. 48:7063-7074, 2005, y en G. Chiu *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:3930-3934, 2007.



Un compuesto de fórmula HNR_3R_4 en la que R_3 y R_4 , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman piperidinilo sustituido en la posición 4 con un grupo fenilo sustituido opcionalmente con halógeno puede prepararse utilizando reacciones que son bien conocidas en el campo de la síntesis orgánica. Por ejemplo, dicho compuesto puede prepararse a partir de un compuesto de fórmula 39 mediante deshidratación, reducción y eliminación secuenciales del grupo protector *tert*-butoxicarbonilo. La reacción de deshidratación puede llevarse a cabo mediante tratamiento del compuesto de fórmula 39 con cloruro de metanosulfonilo y trietilamina en diclorometano a una temperatura de aproximadamente -78°C , proporcionando el compuesto de fórmula 40. La hidrogenación del compuesto de fórmula 40 puede llevarse a cabo mediante tratamiento de la olefina resultante con hidrógeno en presencia de un catalizador metal noble, tal como paladio sobre carbono en un solvente inerte, tal como etanol o acetato de etilo a una presión de hidrógeno de entre aproximadamente 14 psi y aproximadamente 50 psi a aproximadamente la temperatura ambiente. Finalmente, la eliminación del grupo protector *tert*-butoxicarbonilo puede llevarse a cabo tal como se ha indicado en el párrafo anterior. Pueden encontrarse en la literatura las condiciones exactas para llevar a cabo dicha reacción, por ejemplo en G. Chiu *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 17:3930-3934, 2007.

El compuesto de fórmula 40 también puede prepararse mediante conversión de 1-*tert*-butoxicarbonil-4-piperidona en el derivado triflato de fórmula 41. Esta reacción puede llevarse a cabo convenientemente tal como se indica en Receveur J.M. *et al.*, documento nº US 2009/0062317, en el que se añade 1-*tert*-butoxicarbonil-4-piperidona a una solución de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano a -78°C durante 30 minutos, añadiendo N-feniltriflimida y agitando durante la noche. El compuesto resultante de fórmula 41 seguidamente puede hacerse reaccionar con uno de entre varios ácidos fenilborónicos, proporcionando el compuesto de fórmula 40. Esta reacción, conocida por el experto medio en la materia de la síntesis orgánica como la reacción de Suzuki, puede llevarse a cabo mediante tratamiento del derivado triflato de fórmula 41 con el ácido fenilborónico en presencia de un catalizador tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), una base tal como carbonato de potasio en un solvente inerte tal como dimetoxietano o dioxano, a una temperatura de aproximadamente 80°C . Pueden encontrarse en la literatura las condiciones exactas para llevar a cabo dicha reacción, por ejemplo en Receveur, J.-M. *et al.*, documento nº US 2009/0062317; en J.M. Goss y S.E. Schaus, J. Org. Chem. 73:7651-7656, 2008, o en M.R. Dobler *et al.*, documento nº US 2008/0255149.

La presente invención se refiere además a una composición y a una formulación de dosis unitaria que comprende el compuesto de la presente invención. La composición y formulación de dosis unitaria comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención y un portador. Las composiciones y formulación de dosis unitaria pueden comprender además ingredientes accesorios adicionales, por ejemplo otros excipientes. Generalmente, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 99 por ciento de la composición o formulación de dosis unitaria consiste del compuesto de la presente invención, preferentemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 70 por ciento, y más preferentemente entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 por ciento.

Puede utilizarse lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sales del mismo, y similares, por ejemplo, a modo de portadores para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Son portadores adecuados para las cápsulas de gelatina blanda, por ejemplo, los aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos, y similares. Dependiendo de la naturaleza de la sustancia activa, sin embargo, ningún portador resulta habitualmente necesario en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Son portadores adecuados para la producción de soluciones y jarabes, por ejemplo, agua, polioles, glicerol, aceite vegetal y similares. Son portadores adecuados para los supositorios, por ejemplo, los aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos, y similares.

Además, la composición y formulación de dosis unitaria de la presente invención pueden contener además excipientes adicionales, por ejemplo conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para modificar la presión osmótica, tampones, agentes enmascaradores y antioxidantes.

La composición y formulación de dosis unitaria de la presente invención pueden comprender además agentes terapéuticamente activos adicionales.

Entre las formulaciones de dosis unitaria de la presente invención se incluyen las adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal o sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. La formulación puede prepararse mediante cualquier método bien conocido de la técnica farmacéutica.

Las formulaciones de dosis unitaria de la presente invención que resultan adecuadas para la administración oral pueden encontrarse en forma de cápsulas, sellos, píldoras, tabletas, pastillas (utilizando una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, elixires, jarabes, pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia), colutorios bucales y similares. La formulación también

puede ser una solución o una suspensión del compuesto de la presente invención en un líquido acuoso o no acuoso. La formulación también puede ser una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite. El compuesto de la presente invención también puede administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

5 La presente invención se refiere además a métodos para preparar la composición y formulación de dosis unitaria de la presente invención. Dichos métodos comprenden la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con un portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones y formulaciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima un compuesto de la presente invención y un portador líquido, un portador sólido finamente dividido, o ambos, y después, en caso necesario, conformando el producto.

10 La presente invención se refiere además a un método de tratamiento de un paciente que sufre un trastorno proliferativo, que comprende la etapa de administrar un compuesto de la presente invención en el paciente. El compuesto puede estar contenido en una composición o formulación de dosis unitaria. En una realización preferente, el trastorno proliferativo es un tumor sólido. En una realización especialmente preferente, el trastorno proliferativo se selecciona de entre el grupo que consiste de tumor de mama, tumor de pulmón, tumor de colon y tumor de próstata.

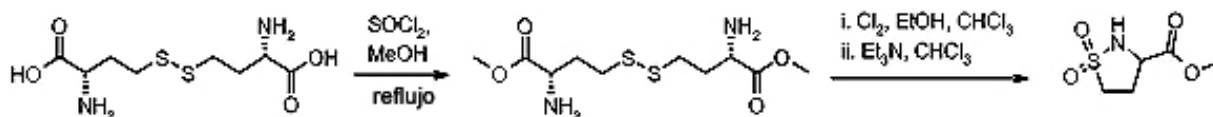
15 Los ejemplos y referencias siguientes se proporcionan con el fin de ayudar a la comprensión de la presente invención, el alcance real de la cual se proporciona en las reivindicaciones adjuntas.

20 Los reactivos se obtuvieron de Aldrich, Sigma, Maybridge, Advanced ChemTech y Lancaster u otros proveedores, tal como se indica posteriormente, y se utilizaron sin purificación posterior. Se registraron los espectros de CL/EM (cromatografía líquida/espectroscopía de masas) utilizando el sistema siguiente. Para la medición de los espectros de masas, el sistema consistía de un espectrómetro Micromass Platform II: ionización por EP en modo positivo (intervalo de masas: 150-1200 amu). La separación cromatográfica simultánea se llevó a cabo con el sistema de HPLC siguiente: ES Industries Chromegabond WR C-18 3u 120 Å (3,2 x 30 mm) cartucho de columna, fase móvil A: agua (TFA al 0,02%) y fase B: acetonitrilo (TFA al 0,02%); gradiente de 10% de B a 90% de B en 3-7 minutos; tiempo de equilibrado: 1 minuto; caudal: 2 ml/minuto.

25 Se llevaron a cabo separaciones de cromatografía de fluidos supercríticos utilizando un sistema Minigram de Mettler-Toledo con las condiciones típicas siguientes: 100 bar, 30°C, 2,0 ml/min, eluyendo por una columna AD 12 mm con 40% de metanol en CO₂ de fluidos supercríticos. En el caso de analitos con grupos amino básicos, se añadió isopropilamina al 0,2% al modificador metanol.

35 Preparación de intermediarios sintéticos preferentes

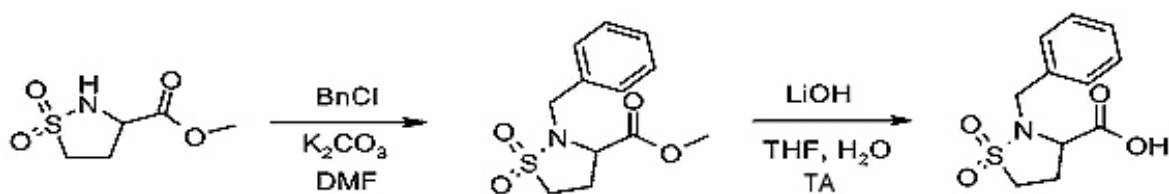
Intermediario 1: metil-éster de ácido 1,1-dioxo-isotiazolidín-3-carboxílico



40 Etapa 1: metil-éster de ácido (S)-2-amino-4-((S)-3-amino-3-metoxicarbonil-propildisulfanil)-butírico. Se añadió lentamente cloruro de tionilo (0,5 ml, 8,20 mmoles) a una solución bajo agitación de ácido (S)-2-amino-4-((S)-3-amino-3-carboxi-propildisulfanil)-butírico (disponible de 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA; 1,0 g, 3,73 mmoles) en metanol (12,5 ml) a 0°C. A continuación, la mezcla se sometió a reflujo durante 3 h, tiempo durante el que la reacción transcurrió hasta completarse (seguimiento mediante CCF de sílice). La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se eliminó mediante destilación el solvente bajo presión reducida, proporcionando metil-éster de ácido (S)-2-amino-4-((S)-3-amino-3-metoxicarbonil-propildisulfanil)-butírico en bruto (1,0 g, 90%) en forma de sólido blanco, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

45 Etapa 2: metil-éster de ácido 1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico. Se burbujeó un flujo de cloro por una solución enfriada de metil-éster de ácido (S)-2-amino-4-((S)-3-amino-3-metoxicarbonil-propildisulfanil)-butírico (0,50 g, 1,68 mmoles) in etanol/cloroformo (1:2, 15 ml) a 0°C durante 1 h. Se eliminó el solvente bajo destilación bajo presión reducida y el residuo se dejó bajo alto vacío durante 4 h. A continuación, el residuo se diluyó con cloroformo (5 ml), se enfrió a -5°C y se añadió gota a gota trietilamina (1,4 ml, 9,88 mmoles) a la misma temperatura. Se llevó a temperatura de reacción a la temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 1 h. Se eliminaron los solventes mediante destilación al vacío y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (malla de 100-200) utilizando un gradiente de 1-2% de metanol/diclorometano, proporcionando metil-éster de ácido 1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico puro (0,250 g, 41%).

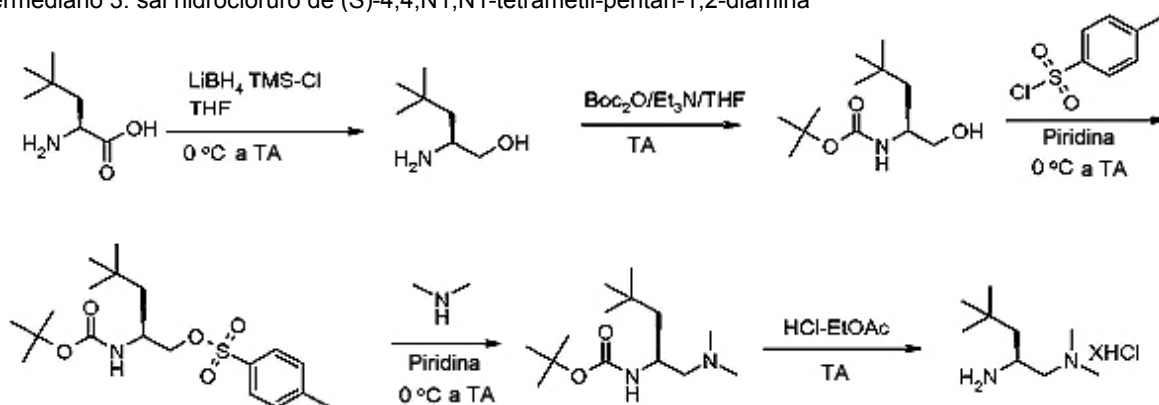
60 Intermediario 2: ácido 2-bencil-1,1-dioxo-1-λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



- 5 Etapa 1: a una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 1, 0,200 g, 1,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato de potasio (0,450 g, 3,2 mmoles) a 0°C. Tras 10 minutos de agitación a la misma temperatura, se añadió cloruro de bencilo (0,153 g, 1,2 mmoles), seguido de yoduro de tetra-n-butilamonio (0,40 g, 1,1 mmoles). Tras 5 h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (3x15 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando material en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (malla de 100-200), proporcionando metil-éster de ácido 2-bencil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (0,170 g, 56%). EM-AIF (modo +1): m/z = 270 [M+1].

- 15 Etapa 2: a una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 2-bencil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (0,600 g, 2,23 mmoles), en tetrahidrofurano-agua (5:1, 20 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (0,140 g, 3,3 mmoles) a temperatura ambiente. Tras agitar durante la noche a la misma temperatura, la mezcla de reacción se acidificó con ácido clorhídrico 2 N (pH~3) y se extrajo con acetato de etilo (3x25 ml). Las partes orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando ácido 2-bencil-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (0,420 g, 74%) en forma de un producto en bruto, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional. EM-AIF (modo +1): m/z = 254 [M+1].

- 20 Intermediario 3: sal hidrocloreto de (S)-4,4,N1,N1-tetrametil-pentán-1,2-diamina



- Etapa 1: (S)-2-amino-4,4-dimetil-pentán-1-ol

- 25 A una suspensión bajo agitación de borohidruro de litio (0,75 g, 34,4 mmoles, 2,0 equiv.) en tetrahidrofurano (60 ml) se añadió cloruro de trimetilsililo (7,48 g, 68,85 mmoles, 4,0 equiv.) lentamente durante un periodo de 5 minutos a 0°C bajo argón. A la mezcla de reacción se añadió ácido (S)-2-amino-4,4-dimetil-pentanoico (disponible de Chem-Impex International, Inc., Wood Dale, IL, USA; 2,50 g, 17,2 mmoles, 1,0 equiv.) en partes durante un periodo de 10 minutos a la misma temperatura y se dejó la reacción bajo agitación durante 24 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desactivó mediante la adición lenta de metanol (50 ml) a 0°C y los volátiles se eliminaron mediante destilación al vacío. El residuo obtenido se trató con una solución acuosa de hidróxido de potasio al 20% (p/v, 10 ml) y se extrajo con diclorometano (3x20 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando (S)-2-amino-4,4-dimetil-pentán-1-ol (1,9 g, 84%).

- 35 Etapa 2: *tert*-butil-éster de ácido ((S)-1-hidroximetil-3,3-dimetil-butil)-carbámico

- 40 A una solución bajo agitación de (S)-2-amino-4,4-dimetil-pentán-1-ol (2,0 g, 15,2 mmoles, 1,0 equiv.) y trietilamina (1,85 g, 18,3 mmoles, 1,2 equiv.) en tetrahidrofurano seco (50 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,99 g, 18,3 mmoles, 1,2 equiv.) lentamente a 0°C bajo nitrógeno. Tras 4 horas de agitación a temperatura ambiente, se eliminó el tetrahidrofurano mediante destilación bajo presión reducida y la mezcla de reacción en bruto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (malla de 100-200) utilizando un gradiente de acetato de etilo/hexanos 10-25%, proporcionando *tert*-butil-éster de ácido ((S)-1-hidroximetil-3,3-dimetil-butil)-carbámico (2,8 g, 79%).

Etapa 3: (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-4,4-dimetil-pentil-éster de ácido toluén-4-sulfónico

5 A una solución bajo agitación de *terc*-butil-éster de ácido ((S)-1-hidroximetil-3,3-dimetil-butil)-carbámico (3,0 g, 13,0 mmoles, 1,0 equiv.) en piridina seca (14,8 ml) se añadió cloruro de tosilo (3,7 g, 19,4 mmoles, 1,5 equiv.) en partes a 0°C bajo nitrógeno. Tras 4 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (3x200 ml), seguido de solución hipersalina (2x100 ml) y se secó sobre sulfato sódico anhidro, proporcionando un residuo en bruto. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (malla de 100-200) utilizando un gradiente de 5-10% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-4,4-dimetil-pentil-éster de ácido toluén-4-sulfónico (3 g, 60%).

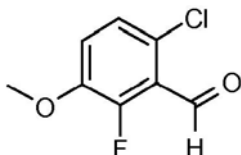
Etapa 4: *terc*-butil-éster de ácido ((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-carbámico

15 Se añadió en partes dimetilamina (11,2 g, 249,3 mmoles, 30,0 equiv.) a una solución bajo agitación de (S)-2-*terc*-butoxicarbonilamino-4,4-dimetil-pentil-éster de ácido toluén-4-sulfónico (3,2 g, 8,31 mmoles, 1,0 equiv.) en piridina (9,6 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 20 horas adicionales a la misma temperatura. La mezcla de reacción se diluyó con la adición de una solución acuosa de hidróxido de potasio al 10% (p/v, 30 ml) y se extrajo con diclorometano (3x150 ml). Los extractos orgánicos recogidos se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se concentraron bajo presión reducida con el fin de obtener una masa en bruto. Ésta se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (malla de 100-200) utilizando un gradiente de 2-5% de metanol/diclorometano, proporcionando *terc*-butil-éster de ácido ((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-carbámico (1,4 g, 65%).

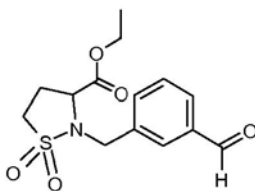
Etapa 5: sal hidrocioruro de (S)-4,4,N1,N1-tetrametil-pentán-1,2-diamina

25 Una solución de *terc*-butil-éster de ácido ((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-carbámico (1,6 g, 6,20 mmoles, 1,0 equiv.) en HCl seco-acetato de etilo (31 ml) se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se eliminó mediante destilación acetato de etilo bajo presión reducida, proporcionando sal hidrocioruro de (S)-4,4,N1,N1-tetrametil-pentán-1,2-diamina en bruto (1,4 g) en forma de un sólido blanco.

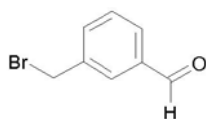
Intermediario 4: 6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-benzaldehído



35 Una solución de 4-cloro-2-fluoro-1-metoxi-benceno (Aldrich, 10,2 g, 63,5 mmoles) en tetrahidrofurano seco (500 ml) se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota con una jeringa una solución de diisopropilamida de litio (1,8 M en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno, 39,9 ml, 70,1 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a -55°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió nuevamente a -78°C y se añadió con una jeringa N,N-dimetilformamida seca (10,7 ml, 139 mmoles). Se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la reacción se calentase a -10°C y se desactivó mediante la adición de escamas de hielo (-200 ml) y una solución de cloruro amónico saturado (200 ml). Se añadió acetato de etilo (200 ml), se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0-30% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (5,6 g, rendimiento de 47%) en forma de un aceite que solidificó al dejar en reposo.

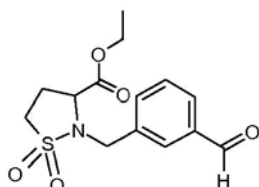
Intermediario 5: etil-éster de ácido 2-(3-formil-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶ isotiazolidín-3-carboxílico

50 Etapa 1: 2-bromometil-benzaldehído



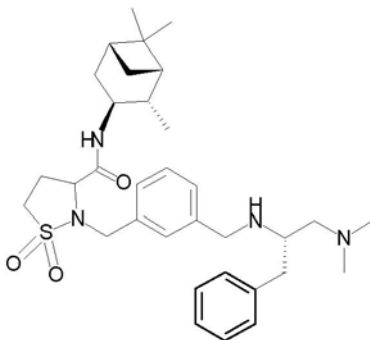
Una solución de bromuro de 3-cianobencilo (disponible de Aldrich, 10,1 g, 51,5 mmoles) en clorobenceno (100 ml) se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió durante 25 minutos una solución de hidruro de diisobutil-aluminio en hexanos (disponible de Aldrich, 1 M, 65 ml, 65 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a una temperatura inferior a 5°C durante 1 h. Se añadió cloroformo (100 ml), seguido de ácido clorhídrico acuoso al 10% (gota a gota). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua. Cada capa acuosa se reextrajo con cloroformo y se agruparon las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía, eluyendo con 0-40% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando fracciones puras y varias fracciones impuras. Las fracciones impuras se cromatografiaron una segunda vez, eluyendo con 0-27% de acetato de etilo/hexanos. Las fracciones homogéneas para el producto de las dos separaciones cromatográficas se agruparon y se concentraron. Se disolvió el residuo en éter y se estratificó con hexano. Se enfrió la mezcla durante la noche y se separó el sólido mediante filtración, se lavó con hexano y se secó bajo alto vacío a temperatura ambiente, proporcionando 3-bromometil-benzaldehído (7,32 g, 71%).

Etapa 2: etil-éster de ácido 2-(3-formil-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶ isotiazolidín-3-carboxílico

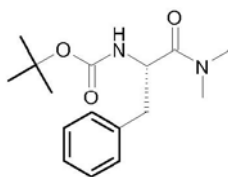


Se añadió 3-bromometil-benzaldehído (2,44 g, 12,3 mmoles) y carbonato de cesio (9,08 g, 27,9 mmoles) a una solución de una mezcla 4:3 de metil-éster de ácido 1,1-dioxo-isotiazolidín-3-carboxílico y etil-éster de ácido 1,1-dioxo-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7, etapa 2; 2,01 g, 10,8 mmoles) en N,N-dimetilformamida (60 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y después se añadió diclorometano (100 ml). Se añadió solución acuosa saturada de cloruro amónico (25 ml), seguido de ácido clorhídrico 1 M, llevando el pH a 2-3. Se separaron las dos capas y la capa orgánica se lavó dos veces con solución hipersalina. La solución se secó sobre sulfato sódico y se filtró. Se añadió Celite y se evaporaron los solventes bajo presión reducida. El residuo (que contenía la mezcla de productos en bruto recubiertos sobre Celite) se purificó utilizando cromatografía flash (Analogic SF40-240 g de Si), eluyendo con 30-70% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-formil-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶isotiazolidín-3-carboxílico (primer pico de elución; 1,26 g, 37%) y metil-éster de ácido 2-(3-formil-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶isotiazolidín-3-carboxílico (segundo pico de elución; 1,69 g, 53%).

Intermediario 6: ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)amida de ácido 2-{3-[(S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etilamino]-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

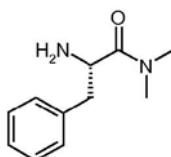


Etapa 1: *terc*-butil-éster de ácido ((S)-1-dimetilcarbamoil-2-fenil-etil)-carbámico



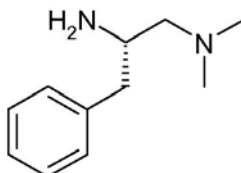
5 A una solución bajo enfriamiento de ácido (S)-2-*tert*-butoxicarbonilamino-3-fenilpropiónico (disponible de Aldrich; 5,3 g, 20 mmoles) en dimetilformamida (50 ml) a 0°C se añadió 1-hidroxibenzotriazol (disponible de 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA; 2,97 g, 22 mmoles) y hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (disponible de Aldrich, 8,30 g, 22 mmoles). Se añadió gota a gota diisopropiletilamina (10,7 ml, 61,4 mmoles) y dimetilamina en tetrahidrofurano (2 M, 15 ml, 30 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 h a 0°C y se añadió acetato de etilo. La mezcla se lavó con agua y solución hipersalina y se secó sobre sulfato sódico. La evaporación de los solventes proporcionó *tert*-butil-éster de ácido ((S)-1-dimetilcarbamoil-2-fenil-etil)-carbámico en forma de un aceite amarillo (5,52 g) que se utilizó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2: (S)-2-amino-N,N-dimetil-3-fenil-propionamida



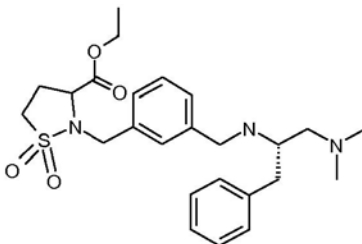
15 Se disolvió *tert*-butil-éster de ácido ((S)-1-dimetilcarbamoil-2-fenil-etil)-carbámico (2,0 g, 6,85 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml) a 0°C. Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y se evaporó. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se basificó muy cuidadosamente utilizando bicarbonato sódico acuoso saturado. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa utilizando cloruro de metileno. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con agua y solución hipersalina y después se secaron sobre sulfato sódico, proporcionando (S)-2-amino-N,N-dimetil-3-fenil-propionamida (1,0 g, 76%) en forma de aceite amarillo.

Etapa 3: (S)-N1,N1-dimetil-3-fenil-propán-1,2-diamina



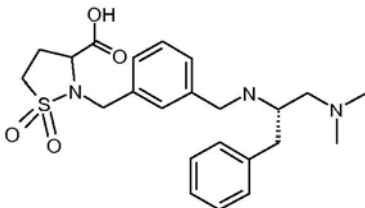
25 A una solución de (S)-2-amino-N,N-dimetil-3-fenil-propionamida (1,0 g, 5,2 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió una solución de hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano y tolueno (3,5 M, 7,4 ml, 26 mmoles) gota a gota. La mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 h tras la adición y después se enfrió. Se añadió éter (20 ml). Se añadió gota a gota acetato de etilo hasta consumir la totalidad del hidruro de litio-aluminio. Se añadió hidróxido sódico (1 M, 20 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se extrajo la mezcla tres veces con éter. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron, proporcionando (S)-N1,N1-dimetil-3-fenil-propán-1,2-diamina (0,60 g, 65%).

35 Etapa 4: etil-éster de ácido 2-{3-[[[(S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etilamino)-metil]-bencil]-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



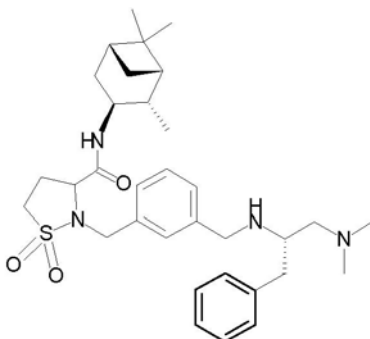
A una solución de (S)-N,N'-dimetil-3-fenil-propán-1,2-diamina (120 mg, 0,673 mmoles) en metanol (2 ml) bajo argón se añadió una solución de etil-éster de ácido 2-(3-formil-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 4; 230,5 mg, 0,740 mmoles) en metanol (4 ml). La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo y a éste se añadió cianoborohidruro sódico (63,4 mg, 1,01 mmoles) y ácido acético (0,3 ml). Se dejó que la solución se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (2x10 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando etil-éster de ácido 2-{3-[(S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico en bruto (360 mg) en forma de aceite incoloro.

Etapas 5: ácido 2-{3-[(S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



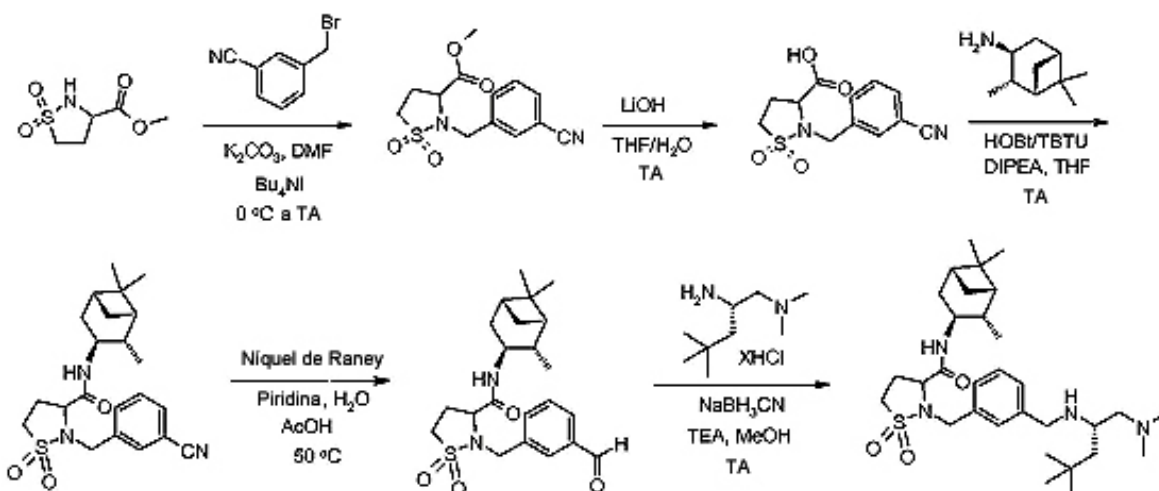
A una solución de etil-éster de ácido 2-{3-[(S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (360 mg, aprox. 0,67 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (57,4 mg, 1,37 mmoles) seguido de agua (1 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A la solución bajo agitación se añadieron ~15 gotas de ácido clorhídrico 1 N, llevando el pH a 4,5. Se concentró la muestra a sequedad y se secó sobre pentóxido de fósforo durante la noche. El ácido 2-{3-[(S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico en bruto (350 mg, pureza aproximadamente 80%) (presencia de LiCl) se utilizó en la etapa siguiente.

Etapas 6: ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)amida de ácido 2-{3-[(S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



Se añadió (+)-isopinocanfeilamina (Aldrich; 29 mg, 0,19 mmoles), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (disponible de Aldrich; 58,4 mg, 0,18 mmoles) y N-hidroxibenzotriazol (disponible de 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA; 24,3 mg, 0,18 mmoles) a una solución enfriada (0°C de ácido 2-{3-[(S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (100 mg de pureza al 80%, 0,18 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (3 ml) bajo argón. A continuación, se añadió N,N-diisopropiletilamina (70 ml, 0,4 mmoles). Seguidamente la solución se agitó a temperatura ambiente. Tras 30 minutos se añadió más (+)-isopinocanfeilamina (6 mg, 0,04 mmoles), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (disponible de Aldrich, 6 mg, 0,002 mmoles) y N-hidroxibenzotriazol (disponible de 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA; 3 mg, 0,002 mmoles). Tras 90 minutos, se había consumido la totalidad del material de partida. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaOH 1 N (3x15 ml) y solución hipersalina (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando el producto en bruto (132 mg). Se combinó este material con el producto en bruto de un experimento idéntico utilizando ácido 2-{3-[(S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (250 mg). Se cromatografiaron los lotes agrupados, eluyendo con 0-10% de metanol/diclorometano, proporcionando ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)amida de ácido 2-{3-[(S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (256 mg, 60%) en forma de una espuma de color pardo..

Intermediario 7: ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)amida de ácido 2-{3-[(S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



Etapa 1: metil-éster de ácido 2-(3-ciano-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico

5

A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 1, 0,200 g, 1,10 mmoles), en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato de potasio (0,450 g, 3,20 mmoles) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente bromuro de 3-cianobencilo (disponible de Aldrich; 0,240 g, 1,22 mmoles) a la mezcla de reacción, seguido de la adición de tetrabutilamonio (0,025 g, 0,07 mmoles). Se completó la reacción en 5 h a temperatura ambiente según el seguimiento realizado mediante CCF en sílice. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (25 ml), se lavó con agua (3x15 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, proporcionando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (malla de 100-200) utilizando un gradiente de 20-30% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando metil-éster de ácido 2-(3-ciano-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (0,170 g, 56%).

10

15

Etapa 2: ácido 2-(3-ciano-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico

20

A una solución bajo agitación de metil-éster de ácido 2-(3-cianobencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (6,0 g, 20,4 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano-agua (4:1, 50 ml), se añadió monohidrato de hidróxido de litio (2,5 g, 59,6 mmoles) a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 4 h. A continuación, se eliminó el tetrahidrofurano de la mezcla de reacción bajo presión reducida. La mezcla de reacción residual se enfrió a 0°C y se añadió ácido clorhídrico 1 N hasta alcanzar un pH de ~2. La mezcla de reacción acidificada se extrajo con acetato de etilo (3x150 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua (2x50 ml), seguido de solución hipersalina (50 ml) y después se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando ácido 2-(3-cianobencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (5,2 g, 91%).

25

Etapa 3: ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1]hept-3-il)amida de ácido 2-(3-ciano-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico

30

A una solución bajo agitación de ácido 2-(3-cianobencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (6,0 g, 21,4 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió 1-hidroxibenzotriazol (disponible de 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA; 2,8 g, 20,72 mmoles), TBTU (6,8 g, 21,18 mmoles) y diisopropiletilamina (8,3 g, 64,21 mmoles) simultáneamente a temperatura ambiente. Tras 16 h de agitación a la misma temperatura, se eliminó mediante destilación el tetrahidrofurano bajo presión reducida. El residuo en bruto obtenido se extrajo con acetato de etilo (120 ml), se lavó con una solución acuosa de NaOH 1 N (50 ml), solución hipersalina (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando una masa en bruto. La masa en bruto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (malla de 100-200) utilizando un gradiente de 50-70% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-cianobencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (7,0 g, 79,5%).

35

40

Etapa 4: ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1]hept-3-il)amida de ácido 2-(3-formil-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico

45

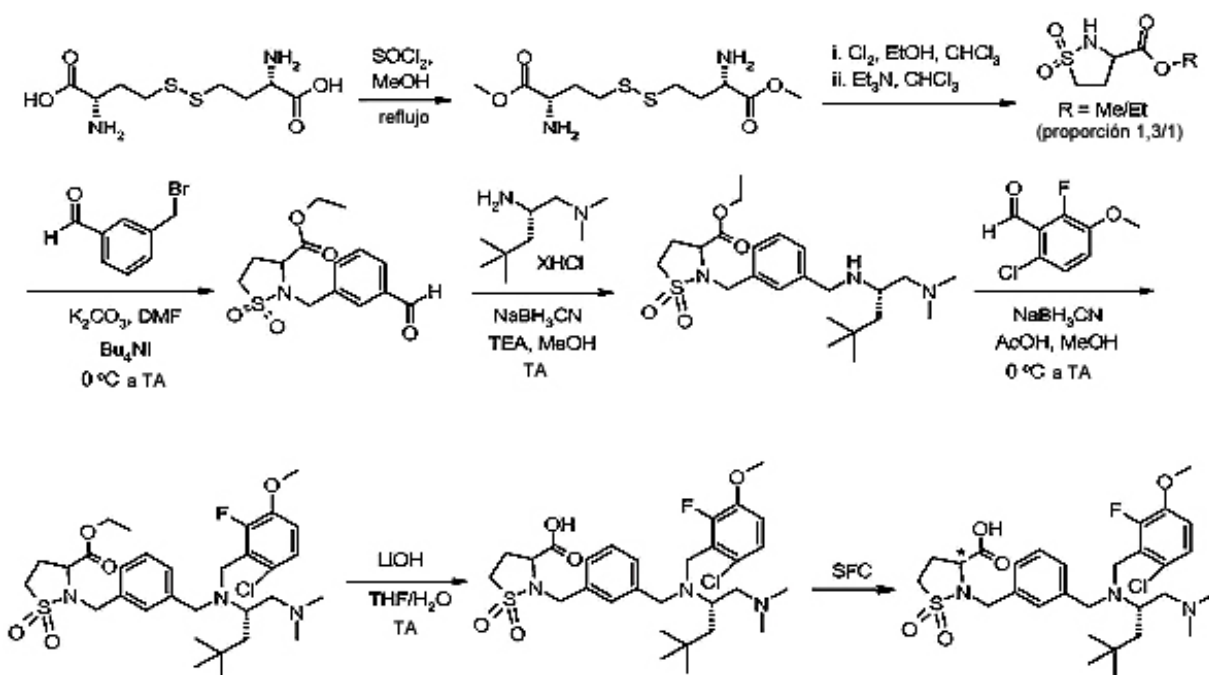
A una solución bajo agitación de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-cianobencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (0,200 g, 0,48 mmoles) en una mezcla de piridina-ácido acético-agua (2:1:1, 7,2 ml) se añadió hidrato de hipofosfato sódico (0,400 g, 3,77 mmoles) a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió níquel de Raney (0,200 g) bajo una atmósfera de argón. Tras agitar a 0°C durante 10 min., la temperatura se elevó a 40-45°C y la mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h adicionales a la misma temperatura (bajo seguimiento mediante CCF en sílice). Se enfrió la mezcla de reacción, se filtró a través de una almohadilla de Celite y el residuo se lavó con metanol (5 ml). Se concentraron los filtrados agrupados, proporcionando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (malla de 100-200) utilizando un gradiente de 50-60% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-formil-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,100 g, 49%).

10 Etapa 5: ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)amida de ácido 2-{3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

A una solución bajo agitación de sal hidrocloreto de (S)-4,4,N1,N1-tetrametil-pentán-1,2-diamina (intermediario 2, 0,100 g, 0,43 mmoles) en metanol (5 ml) a 0°C se añadió trietilamina (0,12 g, 0,16 ml, 1,2 mmoles). Tras 10 min. de agitación a la misma temperatura, se añadió una solución de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-formil-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,181 g, 0,43 mmoles) en metanol (1 ml) y se continuó la agitación durante 15 min. adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se llevó nuevamente a 0°C y se añadió simultáneamente cianoborohidruro sódico (0,022 g, 0,35 mmoles) y ácido acético (0,2 ml) a la mezcla de reacción. Tras agitar durante la noche a temperatura ambiente, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, se diluyó el residuo con acetato de etilo (5 ml), se lavó con agua (3 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico en bruto (0,216 g, 89%).

25 Intermediario 8: ácido 2-{3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



30 Etapa 1: metil-éster de ácido (S)-2-amino-4-((S)-3-amino-3-metoxycarbonil-propildisulfanil)-butírico

A una solución bajo agitación de ácido (S)-2-amino-4-((S)-3-amino-3-carboxi-propildisulfanil)-butírico (6,0 g, 22,3 mmoles) en metanol (156 ml) a 0°C se añadió lentamente cloruro de tionilo (6,5 ml, 89,5 mmoles). A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, proporcionando metil-éster de ácido (S)-2-amino-4-((S)-3-amino-3-metoxycarbonil-propildisulfanil)-butírico en bruto, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

40 Etapa 2: metil-éster de ácido 1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y etil-éster de ácido 1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

A una solución enfriada de metil-éster de ácido (S)-2-amino-4-((S)-3-amino-3-metoxicarbonil-propildisulfanil)-butírico (material en bruto de la etapa 1, 22,3 mmoles) en etanol-cloroformo (1:1, 135 ml) a 0°C se burbujeó un flujo de cloro a través de la mezcla de reacción durante 1 h. Se eliminó el solvente mediante destilación bajo presión reducida y el material en bruto se sometió a alto vacío durante 1 h. El residuo resultante se diluyó con cloroformo (30 ml) y se enfrió a 0°C. Se añadió gota a gota trietilamina (16 ml, 111,8 mmoles) a la misma temperatura. La temperatura de reacción se llevó a la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se concentraron los solventes al vacío y el producto en bruto se llevó a la etapa siguiente en la secuencia en forma de mezcla (1,3 a 1, metilo:etilo) de los metil- y etil-ésteres de ácido 1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (6,4 g, 80%).

Etapa 3: etil-éster de ácido 2-(3-formil-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

A una solución bajo agitación de una mezcla (1,3 a 1, metilo:etilo) de los metil- y etil-ésteres de ácido 1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,085 g, 0,45 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (2,5 ml) se añadió 3-bromometil-benzaldehído (0,100 g, 0,50 mmoles). Se agitó la solución a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 20 horas. La reacción se diluyó con diclorometano. Se añadió cloruro amónico saturado, seguido de ácido clorhídrico (1,0 M) hasta que la mezcla alcanzó un pH de ~2-3. Se separó la capa orgánica, se lavó con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró sobre Celite. El producto se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice, proporcionando etil-éster de ácido 2-(3-formilbencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,053 g, 42%).

Etapa 4: etil-éster de ácido 2-{3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)-metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

A una solución bajo agitación de sal hidrocloreto de (S)-4,4,N1,N1-tetrametil-pentán-1,2-diamina (intermediario 2, 0,921 g, 4,73 mmoles) en metanol (10 ml) enfriada en un baño de hielo (0°C) se añadió trietilamina (2,19 ml, 15,7 mmoles) y la solución se agitó a esta temperatura durante 25 minutos. A dicha solución enfriada se añadió etil-éster de ácido 2-(3-formil-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,937 g, 3,15 mmoles) en metanol (35 ml), y después se dejó que la solución se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se enfrió la solución a 0°C y se añadió cianoborohidruro sódico (0,461 g, 7,3 mmoles) y ácido acético (4 ml) y se dejó que la solución se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación se concentró la reacción bajo presión reducida, se dividió entre diclorometano y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se separaron las capas. Se lavó la fase orgánica con solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida, proporcionando etil-éster de ácido 2-{3-(((S)-1-dimetil-aminometil-3,3-dimetil-butilamino)-metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico, que se llevó a la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 5: etil-éster de ácido 2-{3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

El etil-éster de ácido 2-{3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)-metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (1,1 g, 2,4 mmoles) se disolvió en metanol (60 ml) y la solución se enfrió a 0°C y se añadió 6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (intermediario 4; 0,750 g, 3,98 mmoles) de una vez. Se retiró el baño de hielo y se dejó la solución bajo agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos, seguido del enfriamiento de la solución a 0°C. A la solución enfriada se añadió cianoborohidruro sódico (0,400 g, 6,37 mmoles) y ácido acético (0,485 ml) y se dejó la solución bajo agitación a temperatura ambiente durante 5 horas, seguido de la adición de otra parte de cianoborohidruro sódico (0,200 g, 3,18 mmoles). Se dejó la solución bajo agitación a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la concentración bajo presión reducida. La mezcla de reacción se dividió entre diclorometano y agua, se enjuagó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se separaron las capas. Los extractos orgánicos agrupados se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gilson; 50 Polaris C18A (50 g), 40%-100% de acetonitrilo/agua (TFA al 0,1%) durante 6 minutos), proporcionando etil-éster de ácido 2-{3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetil-aminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,87 g, 58%) tras la neutralización con bicarbonato sódico para eliminar el ácido trifluoroacético.

Etapa 6: ácido 2-{3-(((6-Cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

Se disolvió en tetrahidrofurano (5,6 ml) etil-éster de ácido 2-{3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,865 g, 1,4 mmoles). Se añadió agua (5,6 ml), hidróxido de litio (0,050 g, 2,07 mmoles) y metanol (1,2 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2,5 h y después la reacción se concentró bajo presión reducida. Al residuo se añadió

diclorometano y ácido clorhídrico acuoso (pH~7), resultando en una emulsión. A continuación, la reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida. El material en bruto se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos en los epímeros 1 y 2 correspondientes del ácido 2-{3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (0,084 g (epímero 1) y 0,089 g (epímero 2), respectivamente, 99% (rendimiento combinado)).

Preparación de compuestos preferentes de la invención

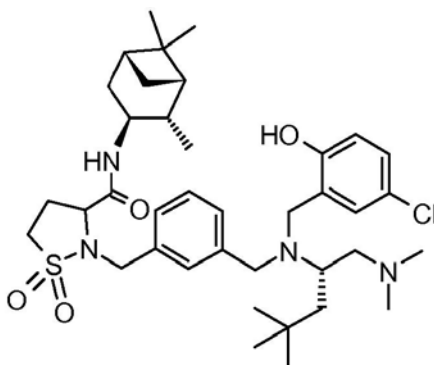
Métodos generales para la alquilación reductora de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[[((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil]-bencil]-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico

Método A. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (disponible de Aldrich, 1,5 equiv.) a una solución bajo agitación de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[[((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil]-bencil]-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 6, 1,0 equiv.) y aldehído (1,2 equiv.) en metanol (25 ml/mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se realizó un seguimiento mediante CL-EM. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó por completo bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (30 ml/mmol) y se lavó con agua (15 ml/mmol). Se secó la capa de acetato de etilo sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC prep., proporcionando el compuesto deseado.

Método B. A una solución bajo agitación de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[[((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutilamino)metil]-bencil]-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 6, 1,0 equiv.) y aldehído (1,2 equiv.) en metanol (25 ml/mmol) se añadió cianoborohidruro sódico (disponible de Aldrich, 1,5 equiv.), seguido de ácido acético (0,2 ml/(mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se realizó un seguimiento mediante CL-EM. A continuación, la mezcla de reacción se evaporó por completo bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo (30 ml/mmol) y se lavó con agua (15 ml/mmol). Se secó la capa de acetato de etilo sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC prep., proporcionando el compuesto deseado.

Ejemplo 1

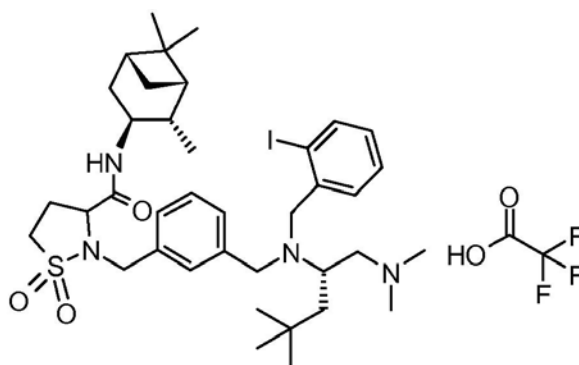
((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[5-cloro-2-hidroxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico



Utilizando el método A, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[[((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil]-bencil]-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 5-cloro-2-hidroxibenzaldehído (disponible de Aldrich, 0,066 g, 0,430 mmoles) para formar ácido 2-(3-[[5-cloro-2-hidroxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (0,0450 g, 18%). Espectro de masas: m/Z: 701,5 (M + 1)

Ejemplo 2

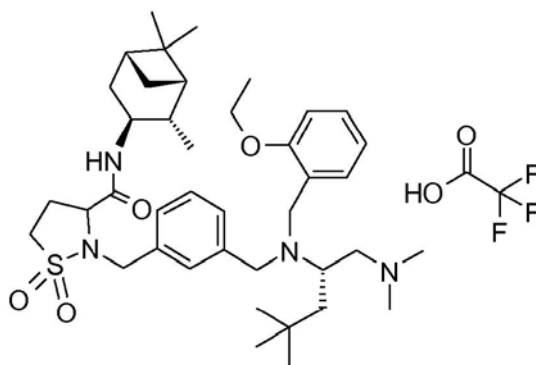
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-yodo-bencil)-amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico



5 Utilizando el método A, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 2-yodobenzaldehído (disponible de Aldrich, 0,099 g, 0,430 mmoles) para formar sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-yodobencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,070 g, 25%). Espectro de masas: m/Z: 777,4 (M +1).

10 Ejemplo 3

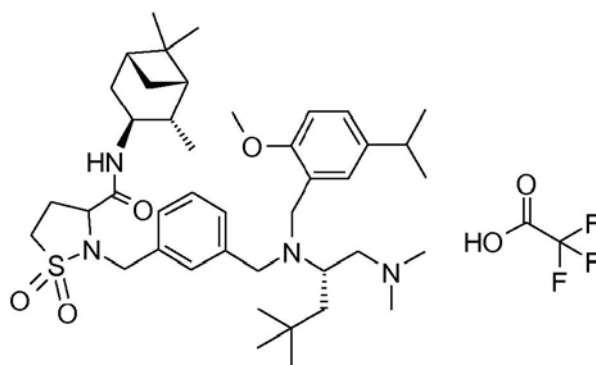
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-etoxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



15 Utilizando el método A, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 2-etoxibenzaldehído (disponible de Aldrich, 0,0640 g, 0,430 mmoles) para formar sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-etoxibencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,050 g, 21%). Espectro de masas: m/Z: 695,2 (M +1).

25 Ejemplo 4

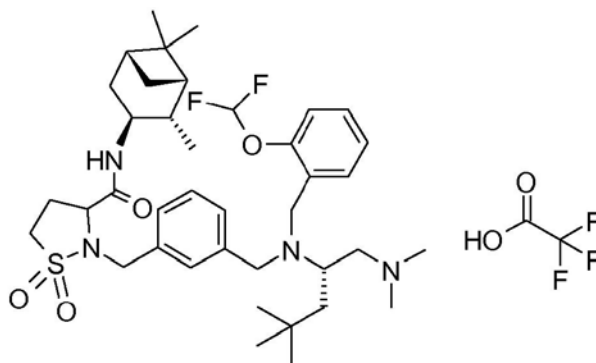
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(5-isopropil-2-metoxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



5 Utilizando el método A, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 {3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 5-isopropil-2-metoxibenzaldehído (disponible de 3B Scientific Corporation,
 Libertyville, IL 60048, USA; 0,0760 g, 0,430 mmoles) para formar sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-
 bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 5-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(5-isopropil-2-metoxibencil)-
 amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,075 g, 29%). Espectro de masas: m/Z: 723,2 (M +1).

10 Ejemplo 5

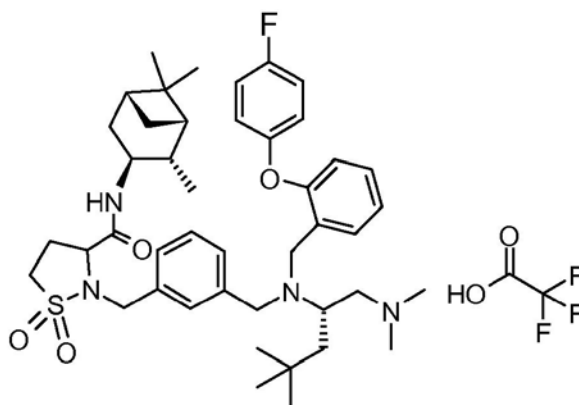
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((2-difluorometoxi-
 bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



15 Utilizando el método A, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 {3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 2-difluorometoxibenzaldehído (disponible de Aldrich, 0,0730 g, 0,430
 mmoles) para formar sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-
 20 {((2-difluorometoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-
 carboxílico (0,061 g, 24%). Espectro de masas: m/Z: 717,5 (M +1).

Ejemplo 6

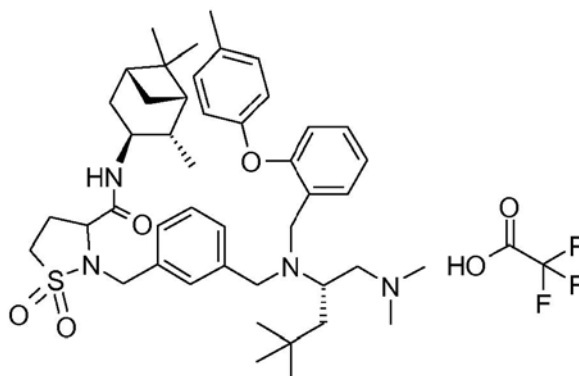
25 Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-[3-(((S)-1-
 dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-[2-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-amino)-metil)-bencil]-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-
 carboxílico



5 Utilizando el método A, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 {3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 2-(4-fluoro-fenoxi)-benzaldehído (disponible de Aldrich, 0,093 g, 0,430
 mmoles) para formar sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-[3-
 (((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-[2-(4-fluorofenoxi)-bencil]-amino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-
 3-carboxílico (0,060 g, 22%). Espectro de masas: m/Z: 761,5 (M +1).

10 Ejemplo 7

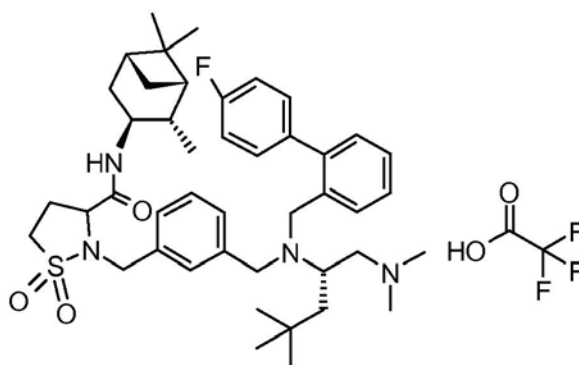
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-
 dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-p-toliloxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



15 Utilizando el método A, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 {3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 2-(4-metilfenoxi)benzeno-carbaldehído (disponible de Alfa Aesar, 26
 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835, USA; 0,091 g, 0,430 mmoles) para formar sal trifluoroacetato de
 20 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-
 (2-p-toliloxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,080 g, 30%). Espectro de masas:
 m/Z: 757,5 (M +1).

25 Ejemplo 8

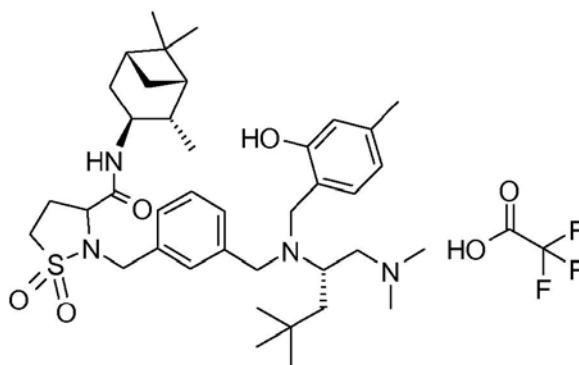
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-
 dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(4'-fluoro-bifenil-2-ilmetil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-
 carboxílico



Utilizando el método A, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 5 {3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 2-(disponible de Alfa Aesar, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835,
 USA; 4-fluorefenil)benzaldehído (0,086 g, 0,430 mmoles) para formar trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-
 trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(4'-fluoro-bifenil-2-
 10 ilmetil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,045 g, 17%). Espectro de masas: m/Z: 745,5
 (M + 1).

Ejemplo 9

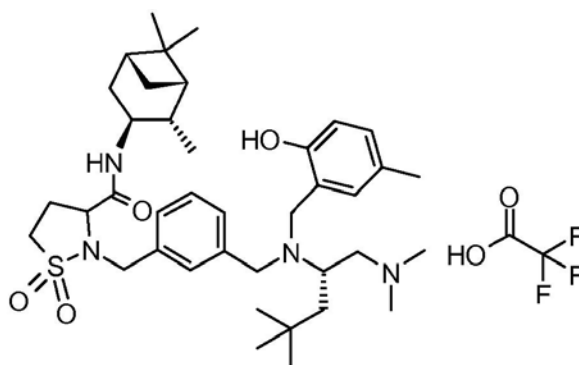
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-
 15 dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-hidroxi-4-metilbencil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-
 carboxílico



Utilizando el método B, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 20 {3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 2-hidroxi-4-metilbenzaldehído (disponible de Aldrich Chemical Company,
 Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 0,058 g, 0,430 mmoles) para formar sal
 trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-
 25 3,3-dimetil-butil)-(2-hidroxi-4-metilbencil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,035 g,
 15%). Espectro de masas: m/Z: 681,6 (M + 1).

Ejemplo 10

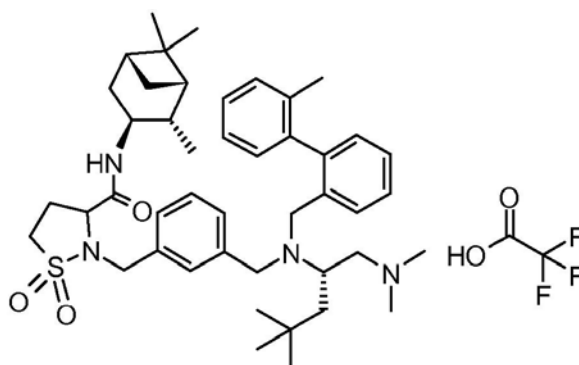
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-
 30 dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-hidroxi-5-metilbencil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-
 carboxílico



Utilizando el método B, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 5 {3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 2-hidroxi-5-metilbenzaldehído (disponible de Aldrich Chemical Company,
 Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 0,058 g, 0,430 mmoles) para formar sal
 trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-
 3,3-dimetil-butil)-(2-hidroxi-5-metilbencil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,050 g,
 10 21%). Espectro de masas: m/Z: 681,4 (M +1).

Ejemplo 11

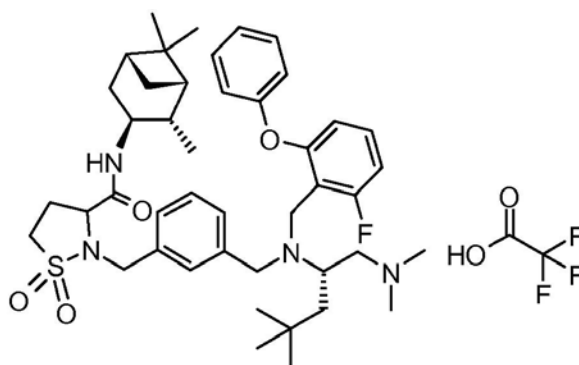
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-
 15 dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2'-metil-bifenil-2-ilmetil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-
 carboxílico



Utilizando el método A, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 20 {3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 2'-metil-bifenil-2-carboxaldehído (disponible de Alfa Aesar, 26 Parkridge
 Road, Ward Hill, MA 01835, USA; 0,084 g, 0,430 mmoles) para formar sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-
 trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2'-metil-bifenil-2-
 25 ilmetil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,034 g, 13%). Espectro de masas: m/Z: 741,6
 (M +1).

Ejemplo 12

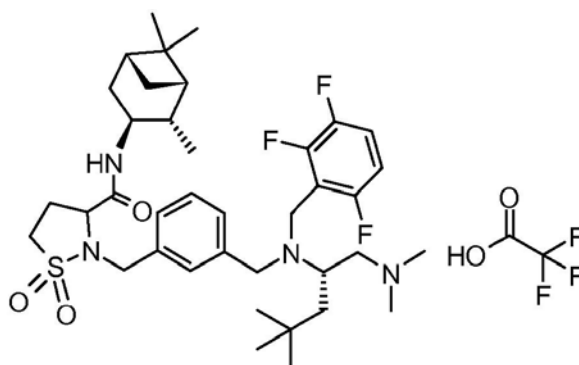
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-
 30 dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-hidroxi-6-fenoxibencil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-
 carboxílico



Utilizando el método B, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 5 {3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 2-fluoro-6-fenoxibenzaldehído (disponible de Alfa Aesar, 26 Parkridge
 Road, Ward Hill, MA 01835, USA; 0,093 g, 0,430 mmoles) para formar sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-
 trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-fluoro-6-fenoxi-
 bencil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,016 g, 6%). Espectro de masas: m/Z: 761,6
 10 (M +1).

Ejemplo 13

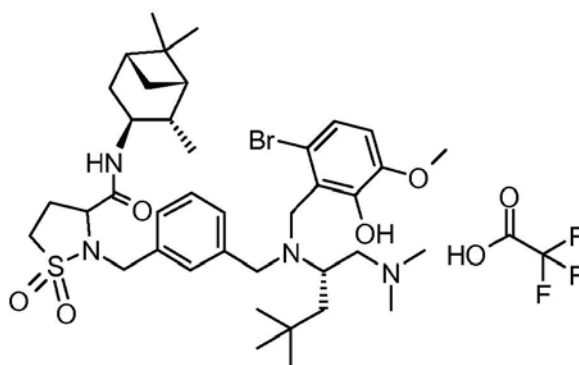
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-
 15 dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2,3,6-trifluoro-bencil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-
 carboxílico



Utilizando el método A, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 20 {3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 2,3,6-trifluorobenzaldehído (disponible de Alfa Aesar, 26 Parkridge Road,
 Ward Hill, MA 01835, USA; 0,068 g, 0,430 mmoles) para formar sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-
 biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2,3,6-trifluorobencil)-amino]-
 metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,025 g, 10%). Espectro de masas: m/Z: 705,5 (M +1).

Ejemplo 14

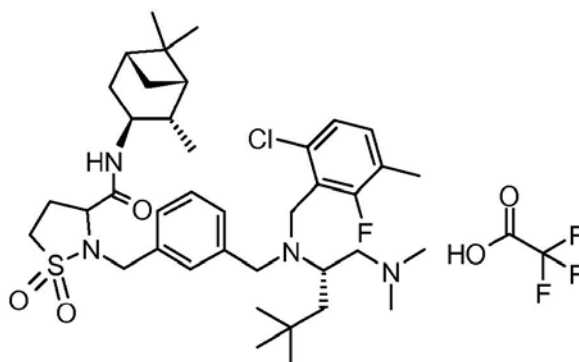
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((6-bromo-2-hidroxi-
 30 3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-
 carboxílico



Utilizando el método B, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 5 {3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 6-bromo-2--hidroxi-3-metoxibenzaldehído (disponible de Aldrich Chemical
 Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 0,099 g, 0,430 mmoles) para formar sal
 trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[6-bromo-2-hidroxi-3-
 10 metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (0,055 g, 20%). Espectro de masas: m/Z: 775,4 (M +1).

Ejemplo 15

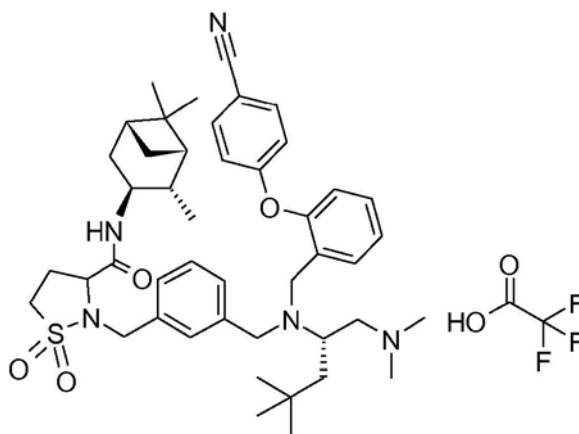
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[6-bromo-2-hidroxi-
 3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-
 15 carboxílico



Utilizando el método B, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 20 {3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 6-cloro-2-fluoro-3-metilbenzaldehído (disponible de Aldrich Chemical
 Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 0,024 g, 0,430 mmoles) para formar sal
 trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metil-
 25 bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (0,060g, 24%). Espectro de masas: m/Z: 717,4 (M+1).

Ejemplo 16

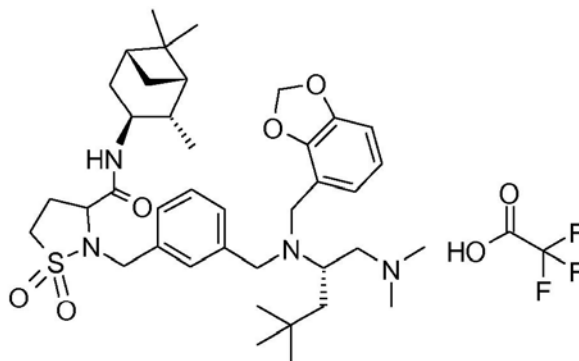
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[[2-(4-cianofenoxi)-
 30 bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



Utilizando el método B, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 {3-[(S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino]metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 5 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 4-(2-formilfenoxi)benzonitrilo (disponible de Alfa Aesar, 26 Parkridge
 Road, Ward Hill, MA 01835, USA; 0,096 g, 0,430 mmoles) para formar sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-
 trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[2-(4-cianofenoxi)-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-
 10 butil)-amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,024 g, 9%). Espectro de masas: m/Z: 768,5 (M
 +1).

Ejemplo 17

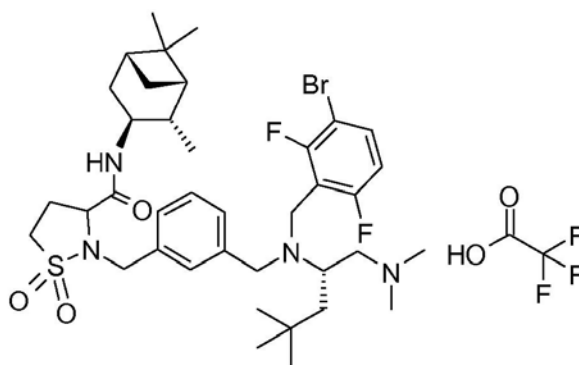
Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[benzo[1,3]dioxol-4-
 15 ilmetil-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



Utilizando el método B, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 {3-[(S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino]metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 20 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 2,3-(metilendioxi)benzaldehído (disponible de Aldrich Chemical Company,
 Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 0,064 g, 0,430 mmoles) para formar sal
 trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[benzo[1,3]dioxol-4-
 ilmetil-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,038
 g, 15%). Espectro de masas: m/Z: 695,5 (M+1).

Ejemplo 18

Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[3-bromo-2,6-
 difluorobencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



Utilizando el método B, se hicieron reaccionar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-
 5 {3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico
 (intermediario 6, 0,200 g, 0,360 mmoles) y 3-bromo-2,6-difluorobenzaldehído (disponible de Alfa Aesar, 26 Parkridge
 Road, Ward Hill, MA 01835, USA; 0,095 g, 0,430 mmoles) para formar sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-
 trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((3-bromo-2,6-difluorobencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-
 10 butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,038 g, 15%). Espectro de masas: m/Z: 765,4
 (M + 1).

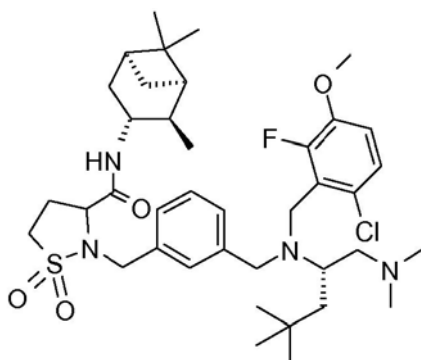
Método general para el acoplamiento del intermediario 7: Ácido 2-{3-(((6-Cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-
 15 dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

A una solución bajo agitación de ácido 2-{3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-
 15 butil)-amino)-metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7, 1,0 equiv.) en N,N-
 dimetilformamida anhidra (8 ml/mmol) enfriada en un baño de hielo (0°C) se añadieron en secuencia
 hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (disponible de Aldrich, 1,2 equiv.), 1-
 hidroxibenzotriazol (disponible de 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA; 1,2 equiv.), amina (1,2
 20 equiv.) y trietilamina (6,0 equiv.). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se
 agitó hasta consumir por completo el material de partida según determinación mediante CL-EM. A la mezcla de
 reacción se añadió agua y acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo y se lavó con agua, se secó sobre sulfato
 sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. La masa de reacción en bruto se purificó mediante HPLC prep.,
 proporcionando el compuesto deseado en forma de la sal TFA. Se introdujo el residuo puro en acetato de etilo y se
 25 lavó con bicarbonato sódico saturado para eliminar el TFA y después con agua.

El método anteriormente indicado es el método utilizado en los Ejemplos 19, 20, 24 a 28 y 30 a 34.

Ejemplo 19

30 ((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-Trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-
 dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

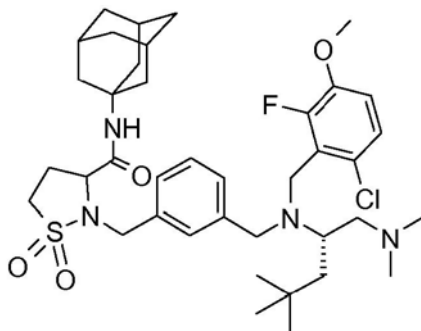


35 Se hizo reaccionar ácido 2-{3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-
 metil)-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7, 0,089 g, 0,148 mmoles) con (1R,2R,3R,5S)-
 2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-ilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul
 Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 30 ml, 0,179 mmoles) para formar ((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetil-
 bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-
 30 butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

dimetilbutil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (0,075 g, 68%). m/z=733 (M + 1); EMAR: calculado para C₃₉H₅₉ClFN₄O₄S. Calc [M + H⁺] 733,3924, observado: 733,3920.

Ejemplo 20

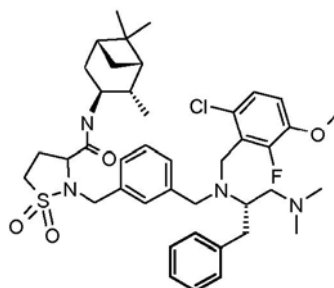
- 5 Adamantán-1-ilamida de ácido 2-{3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico



- 10 Se hizo reaccionar ácido 2-{3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7, 0,080 g, 0,134 mmoles) con 1-adamantanamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 0,025 g, 0,179 mmoles) para formar adamantán-1-ilamida de ácido 2-{3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (0,066 g, 68%). m/z=733 (M + 1); EMAR: calculado para C₃₉H₅₇ClFN₄O₄S. Calc [M + H⁺] 731,3768, observado: 731,3766.

Ejemplo 21

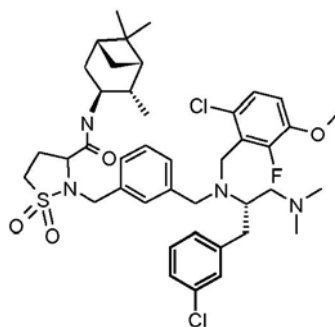
- 20 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-2-feniletíl)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico



- 25 Se añadió 6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (intermediario 4; 21 mg, 0,11 mmoles) a una solución de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etilamino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 5; 58 mg, 0,1 mmoles) en metanol (3 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla se agitó durante unos cuantos minutos y después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (32 mg, 0,15 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. En este momento la CL-EM mostró principalmente material de partida. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió cianoborohidruro sódico (3 mg, 0,05 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h. La CL-EM indicó una conversión de aproximadamente 50%. Se añadió 6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (intermediario 4; 10 mg, 0,05 mmoles), seguido de cianoborohidruro sódico (3 mg, 0,05 mmoles) y ácido acético (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 4 h a temperatura ambiente y después se concentró bajo presión reducida para eliminar el metanol. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se lavó con agua (2x25 ml) y solución hipersalina (25 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando el producto en bruto (78 mg). La cromatografía en una columna Isco de 4 gm, eluyendo con 0-10% de metanol/diclorometano, seguido de trituración con éter/pentano (1/1, 2 ml) proporcionó ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-2-feniletíl)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico en forma de un sólido blanco (18 mg, 24%). EMAR: calculado para C₄₁H₅₅ClFN₄O₄S. Calc [M + H⁺] 753,3611, found 753,3605.

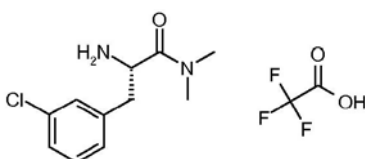
Ejemplo 22

((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-[(S)-2-(3-clorofenil)-1-dimetilaminometil-etil]-amino]-metil)-bencil]-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



5

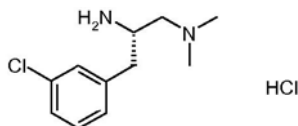
Etapa 1: sal trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(3-clorofenil)-N,N-dimetil-propionamida



- 10 Una mezcla de Boc-L-4-clorofenilalanina (Chem-Impex International, Inc., Wood Dale, IL, USA; 5,0 g, 16,7 mmoles), dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano; 12,5 ml, 25 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (disponible de 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA; 2,69 g, 19,9 mmoles), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 7,5 g, 19,8 mmoles) y diisoproiletilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 8,8 ml, 50,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA) se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución hipersalina. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en diclorometano (80 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (80 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporaron los solventes, proporcionando trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(3-clorofenil)-N,N-dimetil-propionamida (4,0 g) en forma de un sólido blanco.

20

Etapa 2: sal hidrocioruro de (S)-3-(3-clorofenil)-N1,N1-dimetil-propán-1,2-diamina

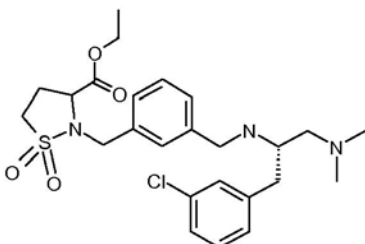


25

- Una solución de hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano (3,5 M, 20 ml, 70 mmoles) se añadió cuidadosamente a una solución enfriada en un baño de hielo de sal trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(3-clorofenil)-N,N-dimetilpropionamida (4,00 g, 11,8 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 h y después se enfrió. Se añadió acetato de etilo y éter y después se añadió solución 3 M de hidróxido sódico (100 ml). Se separaron las capas y se reextrajo la capa acuosa con acetato de éter. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. Se introdujo el residuo en HCl 1 M en éter (20 ml). El precipitado blanco resultante se agitó durante 1 h y después se filtró, proporcionando sal hidrocioruro de (S)-3-(3-clorofenil)-N1,N1-dimetil-propán-1,2-diamina (1,92 g, 57%).

30

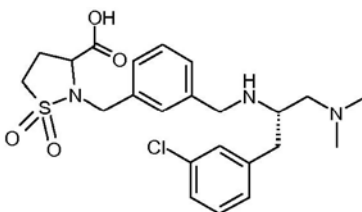
- 35 Etapa 3: etil-éster de ácido 2-{3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-[(S)-3-cloro-fenil]-1-dimetilaminometil-etilamino]-metil}-bencil]-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



52

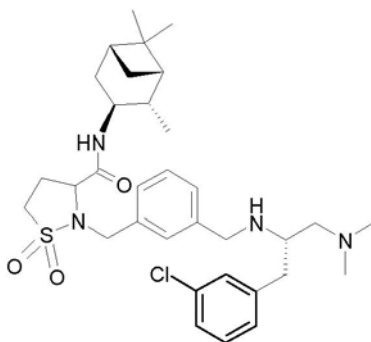
Se añadió trietilamina (338 ml, 2,4 mmoles) a una solución de sal hidroc্লoruro de (S)-3-(3-clorofenil)-N1,N1-dimetilpropán-1,2-diamina (264 mg, 1,06 mmoles) en metanol (2 ml) bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 10 min. y después se añadió bajo argón una solución de etil-éster de ácido 2-(3-formil-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 8, etapa 3; 250 mg, 0,96 mmoles) en metanol (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cianoborohidruro sódico sólido (90,9 mg, 1,45 mmoles) y ácido acético glacial (750 ml). La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante CL-EM. Tras completarse sustancialmente la reacción, se evaporaron los solventes y se añadió acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (2x10 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando etil-éster de ácido 2-{3-[(S)-3-clorofenil]-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico en bruto (430 mg) en forma de una espuma amarilla que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 4: ácido 2-{3-[(S)-3-cloro-fenil]-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



A una solución de etil-éster de ácido 2-{3-[(S)-3-clorofenil]-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico en bruto (430 mg, aprox. 0,96 mmoles) en tetrahidrofurano (4 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (71 mg, 1,7 mmoles) seguido de agua (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y después la mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano. La solución restante se agitó y se añadieron aproximadamente 25 gotas de ácido clorhídrico 1 M para llevar el pH a 4,5. Se agitó la muestra durante 10 min. y se separó la solución acuosa de la goma amarilla mediante decantación. La goma se lavó con agua (2 ml). Las capas acuosas agrupadas se evaporaron a sequedad y se secaron durante la noche, proporcionando ácido 2-{3-[(S)-3-cloro-fenil]-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico en forma de un residuo blanco (200 mg).

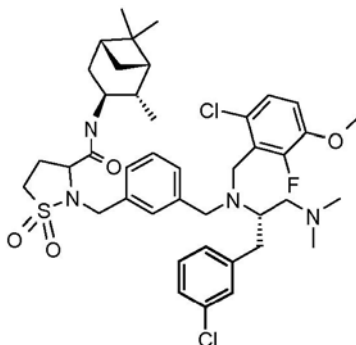
Etapa 5: ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.3.1]hept-3-il)amida de ácido 2-{3-[(S)-3-cloro-fenil]-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



Se añadió (+)-isopinocafeilamina (Aldrich; 61 mg, 0,38 mmoles), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 122 mg, 0,38 mmoles), N-hidroxibenzotriazol (disponible de 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA; 51 mg, 0,38 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (6 ml) a una solución enfriada (0°C) de ácido 2-{3-[(S)-3-clorofenil]-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (200 mg de pureza ~90%, 0,38 mmoles) bajo argón. A continuación, se añadió N,N-diisopropiletilamina (147 ml, 0,83 mmoles). Seguidamente la solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaOH 1 N (3x15 ml) y solución hipersalina (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando el producto en bruto (160 mg). Se combinó este material con el producto en bruto de un experimento idéntico utilizando ácido 2-{3-[(S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (270 mg; producido en la etapa 5 del procedimiento

anteriormente indicado para preparar intermediario 6). Se cromatografiaron los lotes agrupados, eluyendo con 0-10% de metanol/diclorometano, proporcionando ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)amida de ácido 2-{3-[(S)-2-(3-clorofenil)-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (106 mg, 18%) en forma de una espuma de color pardo.

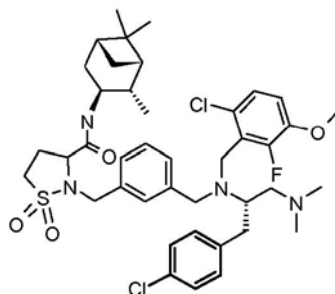
5 Etapa 6: ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)amida de ácido 2-{3-[(S)-3-cloro-fenil]-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico



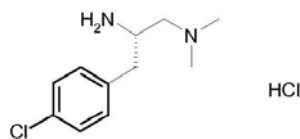
10 Se añadió 6-cloro-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (intermediario 4; 18 mg, 0,095 mmoles) a una solución de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[(S)-2-(3-clorofenil)-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico en metanol (3 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla se agitó a 0°C durante unos cuantos minutos y después se añadió cianoborohidruro sódico (8 mg, 0,13 mmoles) y ácido acético glacial (43 ml). La mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La solución se enfrió nuevamente a 0°C y se añadió 6-cloro-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (intermediario 4; 5 mg, 0,027 mmoles). Tras 5 min., se añadió cianoborohidruro sódico (5 mg, 0,08 mmoles) de una botella nueva. La mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La solución se enfrió nuevamente a 0°C y se añadió 6-cloro-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (intermediario 4; 5 mg, 0,027 mmoles). Tras 5 min., se añadió cianoborohidruro sódico (5 mg, 0,08 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se enfrió nuevamente a 0°C y se añadió 6-cloro-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (intermediario 4; 5 mg, 0,027 mmoles). Tras 5 min., se añadió cianoborohidruro sódico (5 mg, 0,08 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para eliminar el metanol. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se lavó con agua (2x25 ml) y solución hipersalina (25 ml). Se reextrajeron las capas acuosas con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto (82 mg). La cromatografía en una columna de sílice de 8 gm, eluyendo con 0-10% de metanol/diclorometano, seguido de trituración con éter/pentano (1/1, 2 ml) proporcionó ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-[(S)-2-(3-clorofenil)-1-dimetilaminometil-etil]-amino]-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico en forma de un sólido blanco (40 mg, 62%). EMAR: calculado para C₄₁H₅₄Cl₂FN₄O₄S. Calc [M + H⁺] 787,3222, found 787,3221.

Ejemplo 23

35 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-[(S)-2-(4-clorofenil)-1-dimetilaminometil-etil]-amino]-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico

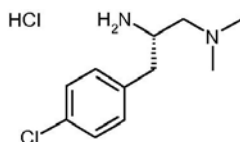


40 Etapa 1: sal trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-propionamida



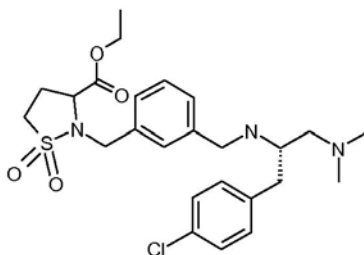
Una mezcla de Boc-L-4-clorofenilalanina (Chem-Impex International, Inc., Wood Dale, IL, USA; 5,0 g, 16,7 mmoles), dimetilamina (2 M en tetrahidrofurano; 12,5 ml, 25 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (disponible de 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA; 2,69 g, 19,9 mmoles), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 7,5 g, 19,8 mmoles) y diisoproiletilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 8,8 ml, 50,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA) se agitó a 0°C durante 30 minutos. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con solución hipersalina. Se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua y solución hipersalina. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó, proporcionando un sólido blanco. El sólido se disolvió en diclorometano (30 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se evaporaron los solventes, proporcionando trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-propionamida en forma de un sólido blanco.

Etapa 2: sal hidrocioruro de (S)-3-(4-clorofenil)-N1,N1-dimetil-propán-1,2-diamina



Una solución de hidruro de litio-aluminio en tetrahidrofurano (Fluka, 3,5 M, 23 ml, 80,5 mmoles) se añadió cuidadosamente a una solución enfriada en un baño de hielo de sal trifluoroacetato de (S)-2-amino-3-(4-clorofenil)-N,N-dimetilpropionamida (3,00 g, 13,2 mmoles) en tetrahidrofurano seco (36 ml). La mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 4 h y después se enfrió utilizando un baño de hielo. Se añadió cuidadosamente acetato de etilo (25 ml) para destruir el exceso de hidruro de litio-aluminio y después se añadió solución de hidróxido sódico 3 M (25 ml). Se añadió acetato de etilo (100 ml) y solución hipersalina saturada (50 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución hipersalina (50 ml). El extracto de solución hipersalina se reextrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se evaporaron y se concentraron, proporcionando la base libre en bruto (1,9 g). Ésta se introdujo en éter dietílico seco (25 ml) y se agitó la mezcla. Se añadió gota a gota una solución de HCl en éter (1 M, 25 ml). El precipitado blanco resultante se agitó durante 5 min., se filtró bajo un flujo de nitrógeno, se lavó con éter (3x5 ml) y después se secó bajo alto vacío, proporcionando sal hidrocioruro de (S)-3-(4-clorofenil)-N1,N1-dimetil-propán-1,2-diamina (2,1 g, 64%) en forma de un sólido higroscópico amarillo pálido.

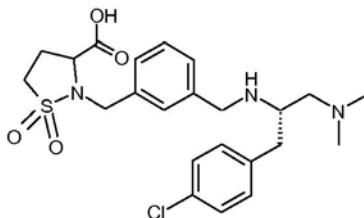
Etapa 3: etil-éster de ácido 2-{3-[(S)-4-cloro-fenil]-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



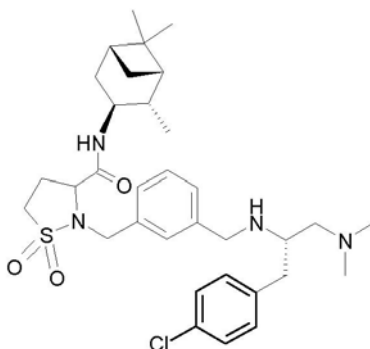
Se añadió trietilamina (214 ml, 1,5 mmoles) a una solución de sal hidrocioruro de (S)-3-(4-clorofenil)-N1,N1-dimetil-propán-1,2-diamina (intermediario X; 182 mg, 0,73 mmoles) en metanol (2 ml). La mezcla se agitó durante 10 min. y después se añadió bajo argón una solución de etil-éster de ácido 2-(3-formil-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 8, etapa 3; 190 mg, 0,61 mmoles) en metanol (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. y después se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cianoborohidruro sódico sólido (57,5 mg, 0,9 mmoles) y ácido acético glacial (540 ml). La mezcla de reacción se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó. Se realizó un seguimiento del progreso de la reacción mediante CL-EM. Tras completarse sustancialmente la reacción, se evaporaron los solventes y se añadió acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con agua (2x10 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas

agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando etil-éster de ácido 2-{3-[[((S)-4-clorofenil)-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico en bruto (390 mg) en forma de una espuma amarilla pegajosa que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 5 Etapa 4: ácido 2-{3-[[((S)-4-cloro-fenil)-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

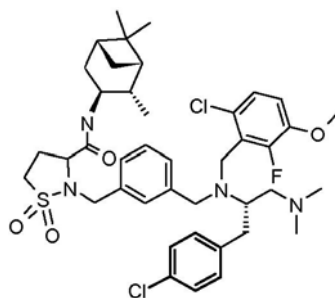


- 10 A una solución de etil-éster de ácido 2-{3-[[((S)-4-clorofenil)-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico en bruto (310 mg, aprox. 0,61 mmoles) en tetrahidrofurano (3,6 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (51 mg, 1,2 mmoles) seguido de agua (910 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h y después la mezcla se concentró bajo presión reducida para eliminar el tetrahidrofurano. La solución restante se agitó y se añadieron aproximadamente 25 gotas de ácido clorhídrico 1 M para llevar el pH a 4,5.
- 15 Se agitó la muestra durante 10 min. y se separó la solución acuosa de la goma amarilla mediante decantación. La goma se lavó con agua (2 ml). Las capas acuosas agrupadas se evaporaron a sequedad y se secaron durante la noche, proporcionando ácido 2-{3-[[((S)-4-cloro-fenil)-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico en forma de un residuo amarillo pálido (292 mg).
- 20 Etapa 5: ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.3.1]hept-3-il)amida de ácido 2-{3-[[((S)-4-cloro-fenil)-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



- 25 Se añadió (+)-isopinocafeilamina (Aldrich; 88 mg, 0,55 mmoles), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 177 mg, 0,55 mmoles), N-hidroxibenzotriazol (disponible de 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA; 74 mg, 0,55 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (8 ml) a una solución enfriada (0°C) de ácido 2-{3-[[((S)-4-clorofenil)-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-4-carboxílico (292 mg de pureza ~90%, 0,55 mmoles) bajo argón. A continuación, se añadió N,N-diisopropiletilamina (214 ml, 1,2 mmoles). Seguidamente la solución se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con NaOH 1 N (3x15 ml) y solución hipersalina (20 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró, proporcionando el producto en bruto (370 mg). Se cromatografió este material, eluyendo con 0-10% de metanol/diclorometano, proporcionando ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbicyclo[3.1.1]hept-3-il)amida de ácido 2-{3-[[((S)-2-(4-clorofenil)-1-dimetilaminometil-etilamino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (110 mg, 33%) en forma de una espuma higroscópica de color pardo pálido.

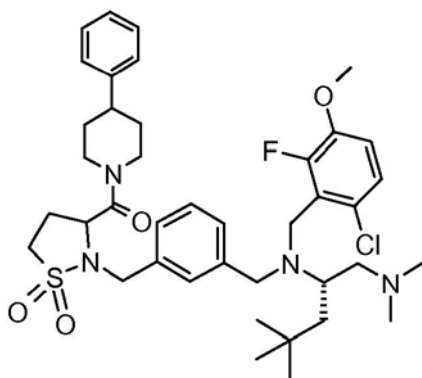
- 40 Etapa 6: ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetil-bicyclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[[((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-2-(4-clorofenil)-1-dimetilaminometil-etil)-amino)-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



5 Se añadió 6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (intermediario 4; 37 mg, 0,2 mmoles) a una solución de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[(S)-2-(4-clorofenil)-1-dimetilaminometil-etilamino]-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico en metanol (3 ml) a 0°C bajo argón. La mezcla se agitó a 0°C durante unos cuantos minutos y después se añadió cianoborohidruro sódico (17 mg, 0,27 mmoles) y ácido acético glacial (95 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se enfrió nuevamente a 0°C y se añadió 6-cloro-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (intermediario 4; 4 mg, 0,02 mmoles), seguido de cianoborohidruro sódico (3 mg, 0,05 mmoles). La mezcla se agitó durante 2 h. La solución se enfrió nuevamente a 0°C y se añadió 6-cloro-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (intermediario 4; 5 mg, 0,027 mmoles), seguido de cianoborohidruro sódico (5 mg, 0,08 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La solución se enfrió nuevamente a 0°C y se añadió 6-cloro-2-fluoro-3-metoxibenzaldehído (intermediario 4; 5 mg, 0,027 mmoles), seguido de cianoborohidruro sódico (5 mg, 0,08 mmoles). La mezcla se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La mezcla se concentró para eliminar el metanol. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se lavó con agua (2x25 ml) y solución hipersalina (25 ml). Se reextrajeron las capas acuosas con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto. Este material se purificó mediante cromatografía en una columna de sílice de 8 gm, eluyendo con 0-10% de metanol/diclorometano, seguido de trituración con éter/pentano (1/1, 2 ml) proporcionó ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-[3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-[(S)-2-(4-clorofenil)-1-dimetilaminometil-etil]-amino]-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico en forma de un sólido blanco (32 mg, 25%). EMAR: calculado para C₄₁H₅₄Cl₂FN₄O₄S. Calc [M + H⁺] 787,3222, found 787,3221.

Ejemplo 24

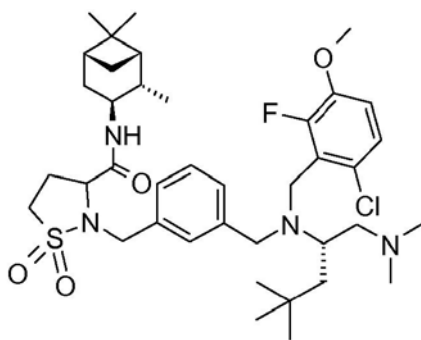
25 [2-{3-[(6-Cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-il)-(4-fenilpiperidín-1-il)-metanona



30 Se hizo reaccionar ácido 2-{3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7, 0,065 g, 0,108 mmoles) con 4-fenilpiperidina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 0,023 g, 0,140 mmoles) para formar [2-(3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-il)-(4-fenil-piperidín-1-il)-metanona (0,018 g, 23%). m/z=733 (M + 1); EMAR: calculado para C₄₀H₅₅ClFN₄O₄S. Calc [M + H⁺] 741,3611, found 741,3611.

Ejemplo 25

40 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil]-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (Epímero 1)

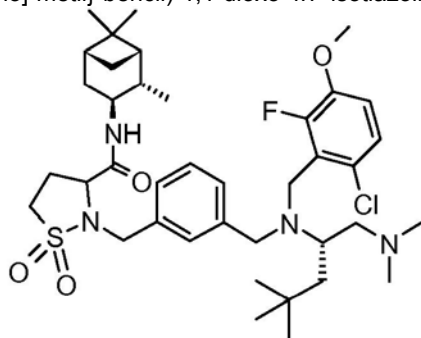


5 Se hizo reaccionar ácido 2-{3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7 (epímero 1), 0,070 g, 0,117 mmoles) con (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 25 ml, 0,148 mmoles) para formar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (epímero 1) (0,062 g, 72%). m/z=733 (M +1); EMAR: calculado para C₃₉H₅₉ClFN₄O₄S. Calc [M + H⁺] 733,3924, found 733,3925.

10

Ejemplo 26

((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (Epímero 2)

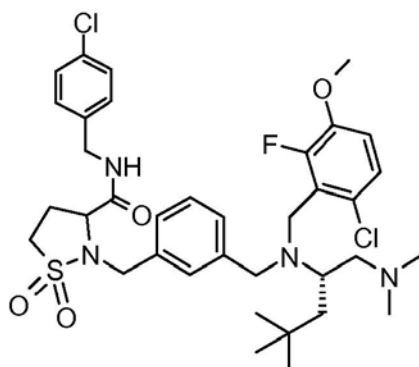


15

20 Se hizo reaccionar ácido 2-{3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7 (epímero 2), 0,075 g, 0,125 mmoles) con (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 26 ml, 0,154 mmoles) para formar ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)amida de ácido (R)-2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (epímero 1) (0,052 g, 57%). m/z=733 (M +1); EMAR: calculado para C₃₉H₅₉ClFN₄O₄S. Calc [M + H⁺] 733,3924, found 733,3925.

25 Ejemplo 27

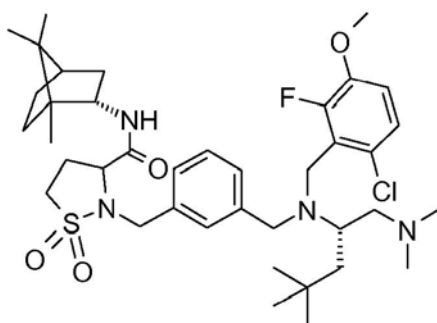
4-Cloro-bencilamida de ácido 2-{3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



Se hizo reaccionar ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7, 0,085 g, 0,142 mmoles) con 4-clorobencilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 43 ml, 0,355 mmoles) para formar 4-cloro-bencilamida de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,038 g, 37%). m/z=721 (M + 1); EMAR: calculado para C₁₆H₁₈Cl₂FN₄O₄S. Calc [M + H⁺] 721,2752, found 721,2755.

Ejemplo 28

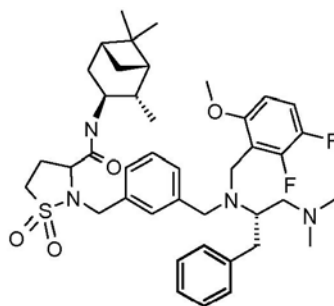
((S)-1,7,7-Trimetil-biciclo[2.1.1]hept-2-il)-amida de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



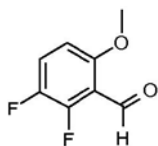
Se hizo reaccionar ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7, 0,090 g, 0,150 mmoles) con (R)-(+)-bornilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 0,034 g, 0,225 mmoles) para formar ((S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (0,053 g, 49%). m/z=733 (M + 1); EMAR: calculado para C₃₉H₅₉ClFN₄O₄S. Calc [M + H⁺] 733,3924, found 733,3927.

Ejemplo 29

((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[2,3-difluoro-6-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etil)amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

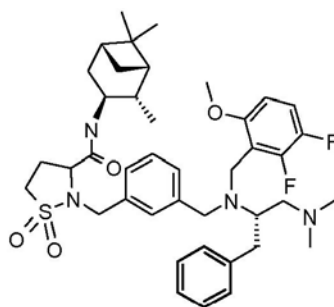


Etapa 1: 2,3-difluoro-6-metoxi-benzaldehído



5 Una solución de 1,2-difluoro-4-metoxi-benceno (Aldrich, 10,0 g, 69,4 mmoles) en tetrahidrofurano seco (500 ml) se
 10 enfrió a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de diisopropilamida de litio (disponible de Aldrich
 Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 1,8 M en
 tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno, 40 ml, 72,9 mmoles) se añadió gota a gota mediante jeringa. La mezcla de
 15 reacción se calentó a -55°C y se mantuvo a esta temperatura durante 1 h. A continuación, la mezcla se enfrió
 nuevamente a -78°C y se añadió con una jeringa N,N-dimetilformamida seca (10,7 ml, 139 mmoles). Se retiró el
 baño de enfriamiento y se dejó que la reacción se calentase a -10°C y se desactivó mediante la adición de escamas
 de hielo (-200 ml) y una solución de cloruro amónico saturado (200 ml). Se añadió acetato de etilo (200 ml), se
 separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas agrupadas se
 lavaron con solución hipersalina, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se evaporaron y se purificaron
 mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 0-30% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 2,3-
 difluoro-6-metoxi-benzaldehído (7,0 g, rendimiento de 59%) en forma de un aceite que solidificó al dejar en reposo.

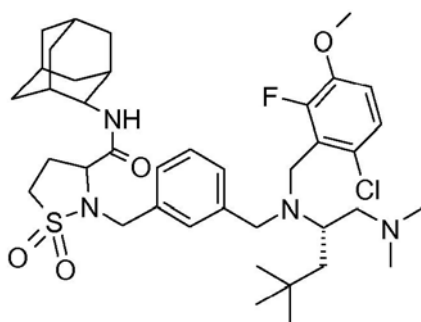
Etapa 2: ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[2,3-difluoro-6-metoxi-bencil]-((S)-
 1-dimetilaminometil-2-feniletíl)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico



20 Se añadió 2,3-difluoro-6-metoxi-benzaldehído (de la etapa 1; 29 mg, 0,17 mmoles) a una solución de
 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-{3-[[2,3-difluoro-6-metoxi-bencil]-((S)-
 1-dimetilaminometil-2-fenil-etilamino)-
 25 metil]-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 5; 90 mg, 0,16 mmoles) en metanol (3 ml) a la
 temperatura ambiente bajo argón. La mezcla se agitó durante unos cuantos minutos y después se añadió
 cianoborohidruro sódico (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee,
 WI 53233, USA; 5 mg, 0,08 mmoles) y ácido acético glacial (78 ml). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura
 30 ambiente. Se añadió 2,3-difluoro-6-metoxi-benzaldehído (de la etapa 1; 5 mg, 0,03 mmoles), seguido de
 cianoborohidruro sódico (3 mg, 0,05 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se agitó la
 mezcla durante la noche a temperatura ambiente y después se concentró bajo presión reducida para eliminar el
 metanol. Se añadió acetato de etilo (50 ml) y la mezcla se lavó con agua (2x25 ml) y solución hipersalina (25 ml). Se
 reextrajeron las capas acuosas con acetato de etilo (50 ml). Las fases orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato
 35 sódico, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto en bruto. La cromatografía en una columna de
 sílice de 12 gm, eluyendo con 0-10% de metanol/diclorometano, seguido de la trituración con éter/pentano (1/1, 2 ml)
 se obtuvo material parcialmente purificado. Se añadió acetato de etilo (3 ml) y solución saturada de bicarbonato
 sódico (2 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x25 ml) y se lavaron las
 40 capas orgánicas con solución hipersalina, después se secaron, se filtraron y se evaporaron, proporcionando
 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[2,3-difluoro-6-metoxi-bencil]-((S)-1-
 dimetilaminometil-2-fenil-etil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (48 mg, 42%) en forma de
 un sólido blanco. EMAR: calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{55}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$. Calc $[\text{M} + \text{H}^+]$ 737,3907, found 737,3906.

Ejemplo 30

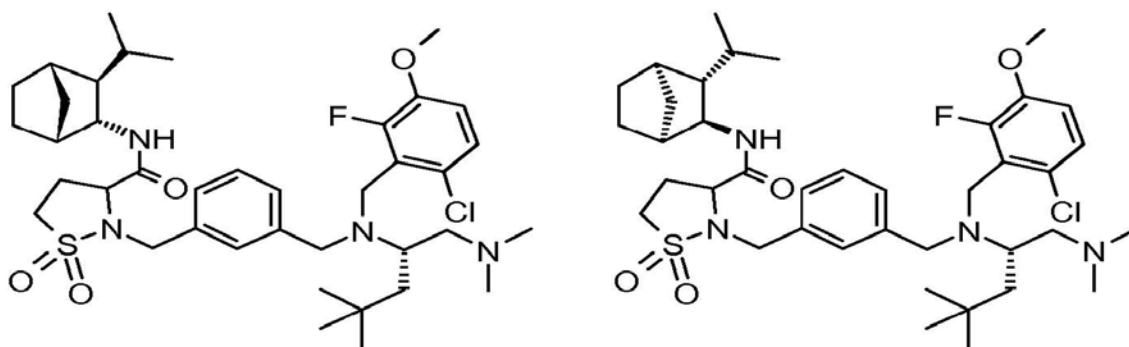
45 Adamantán-2-ilamida de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-
 amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico



Se hizo reaccionar ácido 2-(3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7, 0,093 g, 0,155 mmoles) con hidrocloreto de 2-adamantanamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 0,036, 0,192 mmoles) para formar adamantán-2-ilamida de ácido 2-(3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-2-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (0,075 g, 66%). $m/z=731$ (M + 1); EMAR: calculado para $C_{39}H_{57}ClFN_4O_4S$. Calc [M + H⁺] 731,3768, found 731,3773.

10 Ejemplo 31

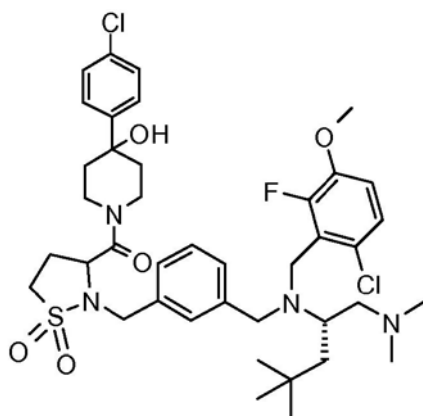
((1R,2R,3R,4S)-3-Isopropil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 2-(3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico y ((1S,2S,3S,4R)-3-isopropil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 2-(3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico



Se hizo reaccionar ácido 2-(3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7, 0,085 g, 0,144 mmoles) con (+/-)-2-endoamino-3-exo-isopropilbiciclo[2.2.1]heptano (Sigma-Aldrich Corporation, St. Louis, MO, USA; 0,041 g, 0,216 mmoles) para formar: ((1R,2R,3R,4S)-3-isopropil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 2-(3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico y ((1S,2S,3S,4R)-3-isopropil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 2-(3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (0,048 g, 45%) en forma de una mezcla de diastereoisómeros que no se separaron. $m/z=733$ (M + 1); EMAR: calculado para $C_{39}H_{59}ClFN_4O_4S$. Calc [M + H⁺] 733,3924, observado: 733,3924.

30 Ejemplo 32

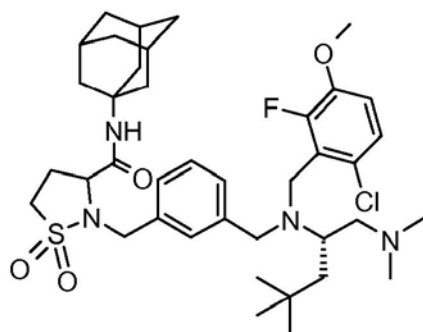
[2-(3-((6-Cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-il]-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-piperidín-1-il]-metanona



Se hizo reaccionar ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7, 0,081 g, 0,135 mmoles) con 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-piperidina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 0,035 mmoles, 0,166 mmoles) para formar [2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-il]-[(4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-piperidín-1-il)]-metanona (0,066 g, 62%). m/z=791 (M + 1); EMAR: calculado para C₄₀H₅₄Cl₂FN₄O₅S. Calc [M + H⁺] 791,3171, found 791,3169.

Ejemplo 33

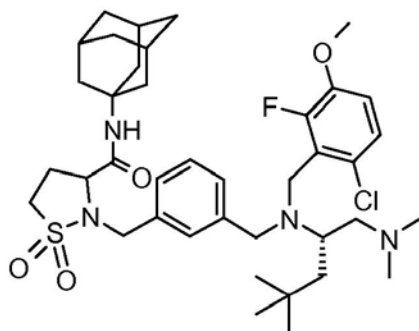
Adamantán-1-ilamida de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (epímero 1)



Se hizo reaccionar ácido (S)-2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7 (epímero 1), 0,071 g, 0,119 mmoles) con 1-adamantanamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 0,022 g, 0,144 mmoles) para formar adamantán-1-ilamida de ácido (S)-2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (epímero 1) (0,054 g, 61%). m/z=731 (M + 1); EMAR: calculado para C₃₉H₅₇ClFN₄O₄S. Calc [M + H⁺] 731,3768, found 731,3765.

Ejemplo 34

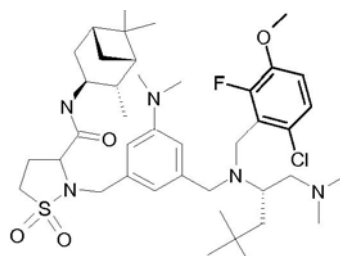
Adamantán-1-ilamida de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (epímero 2)



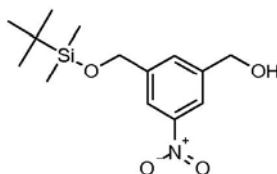
5 Se hizo reaccionar ácido (R)-2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (intermediario 7 (epímero 2), 0,044 g, 0,073 mmoles) con 1-adamantanamina (0,013 g, 0,089 mmoles) para formar adamantán-1-ilamida de ácido (R)-2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (epímero 2) (0,033 g, 61%). m/z=731 (M +1); EMAR: calculado para C₃₉H₅₇ClFN₄O₄S. Calc [M + H⁺] 731,3768, found 731,3767.

Ejemplo 35

10 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-5-dimetilamino-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

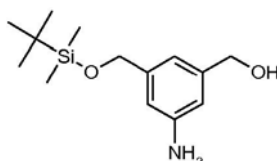


15 Etapa 1: [3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-nitro-fenil]-metanol



20 Una solución de cloruro de *tert*-butildimetilsililo (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 1,3 g, 8,6 mmoles) en cloruro de metileno (40 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 2 horas a una solución bajo agitación magnética de (3-hidroximetil-5-nitrofenil)-metanol (disponible de Aldrich; 1,50 g, 8,19 mmoles) e imidazol (0,610 g, 9,00 mmoles) en cloruro de metileno (80 ml) a 0°C. La mezcla resultante se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (2x200 ml) y solución hipersalina, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 10-75% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando [3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-nitro-fenil]-metanol (1,20 g, rendimiento: 49%) en forma de un aceite viscoso que solidificó al dejar en reposo.

30 Etapa 2: [3-amino-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-metanol

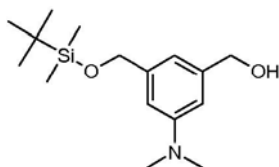


Se añadió paladio al 10% sobre carbono (53 mg) a una solución bajo agitación magnética de [3-(*tert*-butildimetil-silaniloximetil)-5-nitrofenil]-metanol (535 mg, 1,80 mmoles) en etanol (20 ml). La mezcla heterogénea se purgó dos veces utilizando vacío y nitrógeno seco, y después se agitó a temperatura ambiente bajo hidrógeno a presión

atmosférica. Tras tres horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite®. La almohadilla se lavó con etanol (2x20 ml) y el filtrado se concentró, proporcionando [3-amino-5-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-fenil]-metanol en bruto (515 mg) en forma de un sólido blanquecino, que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

5

Etapa 3: [3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-dimetilamino-fenil]-metanol

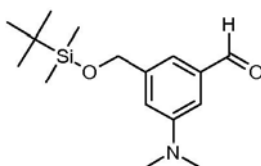


10 Se añadió cianoborohidruro sódico (470 mg, 7,48 mmoles) a una solución bajo agitación magnética de [3-amino-5-(*tert*-butildimetil-silaniloximetil)-fenil]-metanol (1,0 g, 3,74 mmoles) en metanol (30 ml). Se tapó el recipiente de reacción con un septo y se perforó con una aguja. En un matraz separado, se calentó paraformaldehído (449 mg, 15,0 mmoles) con una pistola de aire caliente y el gas se introdujo con una cánula en el recipiente de reacción con un flujo de nitrógeno. Tras añadir todo el paraformaldehído, se añadió gota a gota una solución de cloruro de cinc

15 (510 mg, 3,74 mmoles) en metanol (8 ml). Se observó la producción de gas. Tras completar la adición, la CCF indicó que se había consumido el material de partida. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml) y se lavó sucesivamente con solución acuosa al 1% de hidróxido amónico y después con solución hipersalina. La solución se secó sobre sulfato sódico, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 10-60% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando [3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-dimetilamino-fenil]-metanol (906 mg, rendimiento: 82%) en forma de un aceite viscoso.

20

Etapa 4: [3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-dimetilamino-benzaldehído

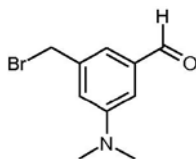


25 Una suspensión de peryodinano de Dess-Martin (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 538 mg, 1,27 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) se pipeteó en una solución bajo agitación magnética de [3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-dimetilamino-fenil]-metanol (288 mg, 0,986 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml). La mezcla se agitó durante 15 min. Se añadió bicarbonato sódico en polvo (~500 mg) y los volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 10-40% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-dimetilamino-benzaldehído (187 mg, 65%) en forma de un aceite amarillo.

30

Etapa 5: 2-bromometil-5-dimetilamino-benzaldehído

35



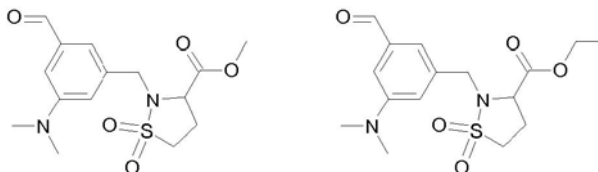
Se añadió ácido acético glacial (6 ml) y agua (2 ml) una solución bajo agitación magnética de 3-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-5-dimetilamino-benzaldehído (344 mg, 1,2 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y después se añadieron 10 ml adicionales de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La CCF indicó la presencia de un resto de material de partida y una mancha de desplazamiento más lento. Se eliminaron los volátiles al vacío y se añadió ácido acético glacial (24 ml), agua (8 ml) y tetrahidrofurano (8 ml). La mezcla resultante se calentó a 40°C. Tras 2,5 horas, la CCF indicó que se había consumido por completo el material de partida. Se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo/agua (100 ml 1:1 v/v). Se basificó la capa acuosa utilizando carbonato sódico acuoso saturado y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando el alcohol intermedio (178 mg, 81%) en forma de un aceite pálido. Este material se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y la solución resultante se añadió a una solución que había sido preparada mediante la adición de bromo (102 ml, 1,99 mmoles) gota a gota mediante jeringa bajo una

40

45

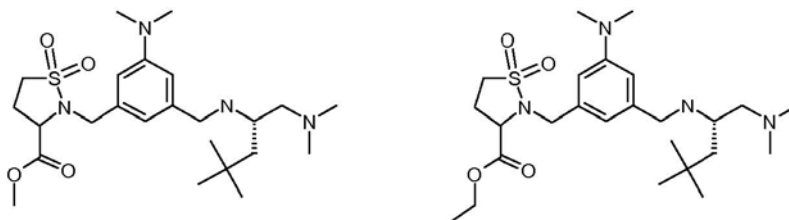
atmósfera de nitrógeno a una solución bajo agitación magnética de trifetilfosfina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 522 mg, 1,99 mmoles) en 20 ml de acetonitrilo a 0°C y agitando la solución durante 10 min. a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a aproximadamente 0°C durante 20 minutos y después se añadió agua (50 ml), unos cuantos cristales de bisulfito sódico y acetato de etilo (50 ml). Se separó la capa acuosa y se lavó una vez con acetato de etilo (50 ml). Se secaron las capas orgánicas agrupadas sobre sulfato sódico, se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante filtración a través de un tapón de gel de sílice, eluyendo después con 20% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando 3-bromometil-5-dimetilamino-benzaldehído (100 mg, rendimiento de 35% en dos etapas).

- 10 Etapa 6: metil-éster de ácido 2-(3-dimetilamino-5-formilbencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y etil-éster de ácido 2-(3-dimetilamino-5-formilbencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



- 15 Una mezcla 4:3 de metil-éster de ácido (S)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y benzaldehído de etil-éster de ácido (S)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (ver el intermediario 8, etapa 2; 148 mg, 0,84 mmoles) y carbonato de cesio (134 mg, 0,41 mmoles) se añadió a una solución bajo agitación magnética de 3-bromometil-5-dimetilamino-benzaldehído (100 mg, 0,413 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (10 ml). La suspensión resultante se agitó durante la noche. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (50 ml). Se separó la capa acuosa y se lavó una vez con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con 10-75% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando una mezcla 1:1 de metil-éster de ácido (S)-2-(3-dimetilamino-5-formilbencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y etil-éster de ácido (S)-2-(3-dimetilamino-5-formilbencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (144 mg).

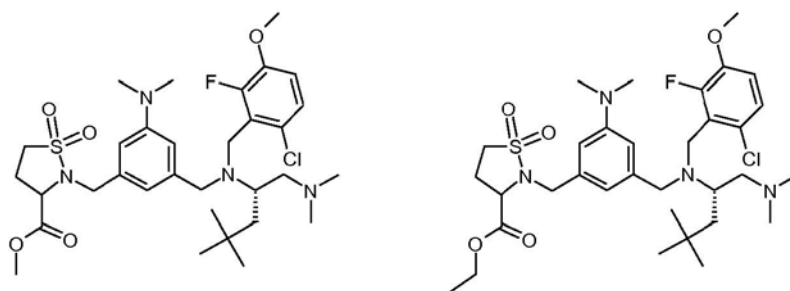
- 25 Etapa 7: metil-éster de ácido 2-(3-dimetilamino-5-(((S)-1-dimetilamino-3,3-dimetil-butilamino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y etil-éster de ácido 2-(3-dimetilamino-5-(((S)-1-dimetilamino-3,3-dimetil-butilamino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico



- 30 Se añadió sal hidrocloreuro de (S)-4,4,N1,N1-tetrametil-pentán-1,2-diamina (intermediario 2, 0,100 g, 0,43 mmoles), sulfato de magnesio (100 mg) y trietilamina (118 ml, 0,847 mmoles) a una mezcla 1:1 de metil-éster de ácido (S)-2-(3-dimetilamino-5-formilbencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y etil-éster de ácido (S)-2-(3-dimetilamino-5-formilbencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (144 mg) en diclorometano seco (15 ml). La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo se suspendió en metanol seco (10 ml). Se añadió cianoborohidruro sódico (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 53 mg, 0,085 mmoles) y ácido acético (85 ml) y la mezcla se agitó durante la noche. Se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando una mezcla 1:1 de metil-éster de ácido 2-(3-dimetilamino-5-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y etil-éster de ácido 2-(3-dimetil-amino-5-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico (155 mg) que se utilizó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

- 45 Etapa 8: metil-éster de ácido 2-(3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-5-dimetilamino-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y etil-éster de ácido 2-(3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-5-dimetilamino-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico

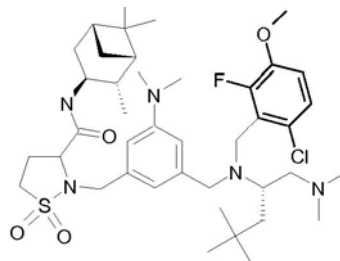
- 50



Se añadió 6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-benzaldehído (intermediario 4; 91 mg, 0,482 mmoles) y sulfato de magnesio (100 mg) a una solución bajo agitación magnética de una mezcla 1:1 de metil-éster de ácido 2-{3-dimetilamino-5-
 5 [(S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino]-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico y etil-éster de ácido 2-{3-dimetil-amino-5-[(S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butilamino]-metil]-bencil}-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (155 mg) en cloruro de metileno seco (15 ml). La mezcla turbia resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo se suspendió en metanol seco (16 ml) y se trató con cianoborohidruro sódico (40 mg, 0,64 mmoles) y ácido acético (128 ml). La mezcla se agitó durante la
 10 noche. Se eliminaron los volátiles al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La solución se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, proporcionando una mezcla 1:1 de metil-éster de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil)-5-dimetilamino-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico y etil-éster de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)amino]-metil)-5-dimetilamino-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (265 mg, aislado) que se utilizó directamente en la
 15 etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 9: ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-5-dimetilamino-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico

20



Se añadió hidróxido de litio (15 mg, 0,61 mmoles) a una mezcla 1:1 de metil-éster de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil)-5-dimetilamino-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -
 25 isotiazolidín-3-carboxílico y etil-éster de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil)-5-dimetilamino-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (265 mg) en metanol (15 ml) y agua (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró a sequedad bajo presión reducida. Se añadió N,N-dimetilformamida seca (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 15 ml) al residuo y después se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 184 mg, 0,49 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol (disponible de 3B Scientific Corporation, Libertyville, IL 60048, USA; 74 mg, 0,49 mmoles), (1S,2S,3S,5R)-(+)-isopinocanfeilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 75 ml, 0,45 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (disponible de Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233, USA; 93 ml, 0,45 mmoles). La mezcla resultante se agitó durante la
 30 noche. Se eliminó el solvente al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (50 ml) y las capas orgánicas agrupadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC, proporcionando ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[[6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil]-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino]-metil)-5-dimetilamino-bencil)-1,1-dioxo-1 λ^6 -isotiazolidín-3-carboxílico (300 mg, ~91% en 5 etapas). EMAR: calculado para C₄₁H₆₄ClFN₅O₄S. Calc [M + H⁺] 776,4346, found 776,4348.

40

Ejemplo 36

Ensayo de los compuestos de la invención

45

Se evaluó la citotoxicidad utilizando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo[®] de Promega (Promega Corporation, Madison, WI, USA) tal como se describe en el boletín técnico de Promega n° TB288, revisión de agosto de 2008. Se llevó a cabo el ensayo en células HeLa a una concentración máxima analizada de 10 mM de compuesto de ensayo. Este ensayo mide la cantidad de adenosín-trifosfato (ATP) presente como modo de cuantificar la presencia y grado de la actividad metabólica en cultivos celulares. Se sembraron en placa células HeLa viables a una densidad de 3.000 células7pocillo en placas de fondo transparente negras de 96 pocillos. Se dejó que se adhiriesen las células a la placa mediante incubación durante la noche a 37°C. Se diluyeron los compuestos de ensayo en DMSO y después se diluyeron adicionalmente en medio FBS al 10%. Se retiró el medio de las placas celulares y se añadieron 50 ml de la solución a cada pocillo manualmente con la excepción del pocillo de control, que contenía el mismo volumen de medio FBS al 10% que incluía DMSO al 1%. Se incubaron las células en presencia de compuesto sin perturbaciones durante 48 horas a 37°C. Tras la exposición de 48 h al compuesto, se añadieron 50 ml del reactivo pCellTiter Glo[®]. Se agitaron las placas celulares en un agitador durante 2 minutos para ayudar a lisar las células. La placa se tapó y se leyó la luminiscencia. Se midió el porcentaje de inhibición de la luminiscencia en comparación con las células de control para cada compuesto y se muestran los resultados en la tabla. Se calculó el porcentaje de inhibición de la manera siguiente:

$$PCT_INHIB = 100 * [(U - T) / U]$$

en donde U representa la luminiscencia de los pocillos que contienen células no tratadas y T representa la luminiscencia de los pocillos que contienen células tratadas con compuesto.

Ejemplo	Nombre	Actividad (PCT_INHIB a 10 µM)
Ejemplo 1	((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-((5-cloro-2-hidroxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	96
Ejemplo 2	Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-yodo-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	50
Ejemplo 3	Sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-etoxi-bencil)-amino) metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	69
Ejemplo 4	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(5-isopropil-2-metoxibencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	96
Ejemplo 5	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-((2-difluorometoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil) amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	87
Ejemplo 6	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido (S)-2-[3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-[2-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	82
Ejemplo 7	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-p-toliloxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	58
Ejemplo 8	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(4'-fluoro-bifenil-2-ilmetil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	97
Ejemplo 9	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-hidroxi-4-metilbencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	96

ES 2 536 210 T3

Ejemplo 10	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-hidroxi-5-metil-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	96
Ejemplo 11	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2'-metil-bifenil-2-ilmetil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	97
Ejemplo 12	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-fluoro-6-fenoxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	96
Ejemplo 13	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2,3,6-trifluoro-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	93
Ejemplo 14	sal trifluoroacetato de (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((6-bromo-2-hidroxi-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	75
Ejemplo 15	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metil-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	91
Ejemplo 16	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((2-(4-ciano-fenoxi)-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	97
Ejemplo 17	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-([benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	96
Ejemplo 18	sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((3-bromo-2,6-difluoro-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	94
Ejemplo 19	((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	73
Ejemplo 20	adamantán-1-ilamida de ácido 2-(3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	95
Ejemplo 21	((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	77
Ejemplo 22	((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2[3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-[(S)-2-(3-cloro-fenil)-1-dimetilaminometil-etil]-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	93
Ejemplo 23	((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2[3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-[(S)-2-(4-cloro-fenil)-1-dimetilaminometil-etil]-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	96
Ejemplo 24	[2-(3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-il]-(4fenilpiperidine-1-il)-metanona	96

Ejemplo 25	((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-{{(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino}-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico (epímero 1)	96
Ejemplo 26	((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-{{(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino}-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico (epímero 2)	97
Ejemplo 27	4-cloro-bencilamida de ácido 2-(3-{{(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino}-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	95
Ejemplo 28	((S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 2-(3-{{(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino}-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	96
Ejemplo 29	((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-{{(2,3-difluoro-6-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etil)-amino}-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	95
Ejemplo 30	adamantán-2-ilamida de ácido 2-(3-{{(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino}-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	96
Ejemplo 31	((1R,2R,3R,4S)-3-isopropil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida de ácido 2-(3-{{(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino}-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	97
Ejemplo 32	[2-(3-{{(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino}-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-il]-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-piperidín-1-il]-metanona	96
Ejemplo 33	adamantán-1-ilamida de ácido 2-(3-{{(6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino}-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico (Epímero 1)	96
Ejemplo 34	adamantán-1-ilamida de ácido 2-(3-{{(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino}-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico (epímero 2)	97
Ejemplo 35	sal hidrocloreto de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-{{(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino}-metil}-5-dimetilamino-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico	86

Ejemplo 37

Ensayo de proliferación con pigmento tetrazolio MTT

5

Se evaluó la proliferación en una línea celular adherente mediante el ensayo de pigmento tetrazolio siguiendo el procedimiento de Denizot y Lang (F. Denizot y R. Lang. J. Immunol. Methods 89:271-277, 1986). La línea celular utilizada fue la H196, una línea celular de cáncer de pulmón de células pequeñas obtenida de la ATCC (ATCC nº CRL-5823TM). Las células se cultivaron en medio RPMI 1640 complementado con suero de feto bovino al 2,5%.

10

Se sembraron las células en placas tratadas de cultivo de tejido transparentes de 96 pocillos a una densidad de 20.000 células en cada pocillo. Las placas se incubaron durante la noche a 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO₂. Al día siguiente, se diluyeron en serie los compuestos de ensayo a tres veces la concentración final en el medio de crecimiento apropiado. Se añadieron 50 ml de una dilución 3x del fármaco a cada pocillo hasta un volumen final de 150 µl/pocillo. Se sometieron a ensayo seis concentraciones de cada compuesto, entre 10 µM y 30 nM. Los pocillos de control (que no contenían inhibidor) presentaban una concentración final de DMSO de 0,25%. Se añadieron 50 µl de DMSO al 0,75% al medio de cultivo a cada pocillo hasta un volumen final de 150 µl/pocillo. Se devolvieron las placas al incubador y, tras 5 días, se analizaron de la manera siguiente: se añadió bromuro de 3-

15

5 (4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (azul de tiazolilo, MTT, Sigma) a cada pocillo, rindiendo una concentración final de 1,25 mg/ml. Se devolvieron las placas al incubador durante 3 horas. Se eliminó el medio que contenía MTT y el metabolito formazán resultante se solubilizó en etanol al 100% bajo agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se leyeron las absorbancias en un lector de placas a una longitud de onda de 570 nm con una referencia de 660 nm. Las concentraciones de los compuestos que conducían a una inhibición de 50% y 90% de la proliferación celular se determinaron utilizando la funcionalidad de ajuste de curvas de Microsoft Excel a partir de gráficos del logaritmo de la concentración frente al porcentaje de inhibición. Estas concentraciones representan los valores de IC₅₀ e IC₉₀, respectivamente.

Ejemplo	Nombre	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)
Ejemplo 25	((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico (epímero 1)	1,4	1,9
Ejemplo 26	((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico (epímero 2)	1,3	1,8

10 Ejemplo 38

Ensayo de tetrazolio MTS

15 Se evaluó la proliferación en una línea celular no adherente utilizando el ensayo del pigmento tetrazolio MTS siguiendo el procedimiento de Malich y colaboradores (G. Malich *et al.*, Toxicology 124:179-192, 1997). La línea celular utilizada fue la H146 (ATCC n° HTB-173TM). Las células se cultivaron en medio RPMI 1640 complementado con suero de feto bovino al 2,5%.

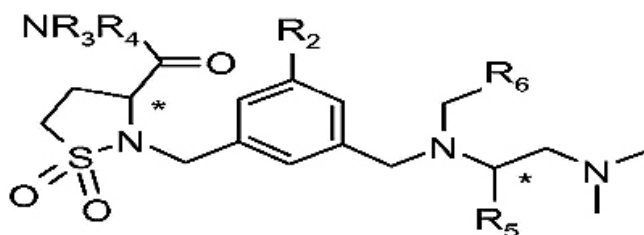
20 Se sembraron las células en placas tratadas de cultivo de tejido transparentes de 96 pocillos a una densidad de 20.000 células en cada pocillo. Las placas se incubaron durante la noche a 37°C en un incubador humidificado con 5% de CO₂. Al día siguiente, se diluyeron en serie los compuestos de ensayo a tres veces la concentración final en el medio de crecimiento apropiado. Se añadieron 50 ml de una dilución 3x del fármaco a cada pocillo hasta un volumen final de 150 μl/pocillo. Los pocillos de control (que no contenían inhibidor) presentaban una concentración final de DMSO de 0,25%. Se añadieron 50 μl de DMSO al 0,75% al medio de cultivo a cada pocillo hasta un volumen final de 150 μl/pocillo. Se devolvieron las placas al incubador. Tras 5 días, se añadió la solución CellTiter 96[®] A_{Queous} One (Promega Corporation, Madison, WI, USA) (25 μl/pocillo) a cada pocillo y las placas se devolvieron al incubador durante 2-3 h. Se midió la absorbancia a 490 nm para cada pocillo utilizando un lector de placas. Las concentraciones de los compuestos que conducían a una inhibición de 50% y 90% de la proliferación celular se determinaron utilizando la funcionalidad de ajuste de curvas de Microsoft Excel a partir de gráficos del logaritmo de la concentración frente al porcentaje de inhibición. Estas concentraciones representan los valores de IC₅₀ e IC₉₀, respectivamente.

Ejemplo	Nombre	IC ₅₀ (μM)	IC ₉₀ (μM)
Ejemplo 25	((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico (epímero 1)	1,6	3,1
Ejemplo 26	((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butyl)-amino]-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ6-isotiazolidín-3-carboxílico (epímero 2)	0,7	1,2

35

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula 1:



Fórmula 1,

en la que el compuesto muestra actividad citotóxica y:

R₂ es hidrógeno o dimetilamino, R₃ es hidrógeno, R₄ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo, o bencilo sustituido opcionalmente con halógeno, o R₃ y R₄, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman piperidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de:

hidroxilo y fenilo sustituidos opcionalmente con halógeno, R₅ es alquilo o bencilo sustituido opcionalmente con halógeno, y R₆ es benzodioxolilo o fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ es hidrógeno.

3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ es dimetilamino.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₂ es alcoxi.

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₃ es hidrógeno.

6. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₄ es cicloalquilo sustituido opcionalmente con alquilo.

7. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₄ es bencilo sustituido opcionalmente con halógeno.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₃ y R₄, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman piperidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: hidroxilo y fenilo sustituidos opcionalmente con halógeno.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₅ es bencilo sustituido opcionalmente con halógeno.

10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.

11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₄ es bicicloheptilo sustituido tres veces con metilo.

12. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₄ es adamantanilo.

13. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₄ es biciclo[3.1.1]hept-3-ilo.

14. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R₅ es 2,2-dimetilpropilo.

15. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

R₂ es hidrógeno,

R₃ es hidrógeno

R₄ es 2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilo,

R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y

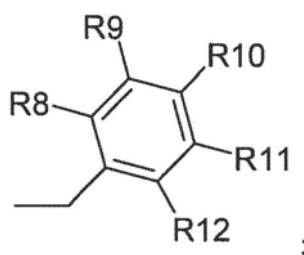
R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo,

fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.

16. Compuesto según la reivindicación 15, seleccionado de entre el grupo que consiste de:
- 5 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-((5-cloro-2-hidroxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico, sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-yodo-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
- 10 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-etoxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico, sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(5-isopropil-2-metoxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
- 15 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico, sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-[[3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-[2-(4-fluoro-fenoxi)-bencil]-amino)-metil)-bencil]-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
- 20 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-p-toliloxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-di-oxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico, sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(4'-fluoro-bifenil-2-ilmetil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
- 25 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-hidroxi-4-metilbencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico, sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-hidroxi-5-metil-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
- 30 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2'-metil-bifenil-2-ilmetil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico, sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2-fluoro-6-fenoxi-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
- 35 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-(2,3,6-trifluoro-bencil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-di-oxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico, sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((6-bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
- 40 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metil-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico, sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((2-(4-ciano-fenoxi)-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
- 45 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((3-bromo-2,6-difluoro-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
- 50 sal trifluoroacetato de ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y
- 55 ((1R,2R,3R,5S)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y
- 60 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-(((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico.
17. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

- R₂ es hidrógeno,
 R₃ es hidrógeno,
 R₄ es adamantanilo,
 R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y
 R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.
18. Compuesto según la reivindicación 17, seleccionado de entre el grupo que consiste de:
 adamantán-1-ilamida de ácido 2-((3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
 adamantán-2-ilamida de ácido 2-((3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y
 adamantán-1-ilamida de ácido 2-((3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico.
19. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:
 R₂ es hidrógeno,
 R₃ es hidrógeno,
 R₄ es 2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilo,
 R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y
 R₆ es benzodioxolilo.
20. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:
 R₂ es hidrógeno,
 R₃ es hidrógeno,
 R₄ es 2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilo,
 R₅ es bencilo sustituido opcionalmente con halógeno, y
 R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.
21. Compuesto según la reivindicación 20, seleccionado de entre el grupo que consiste de:
 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-[3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-2-(3-cloro-fenil)-1-dimetilaminometil-etil)-amino)-metil)-bencil]-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico,
 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-[3-((6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-2-(4-cloro-fenil)-1-dimetilaminometil-etil)-amino)-metil)-bencil]-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico y
 ((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-((3-((2,3-difluoro-6-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-2-fenil-etil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico.
22. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:
 R₂ es hidrógeno,
 R₃ y R₄, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman piperidinilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: hidroxilo y fenilo sustituidos opcionalmente con halógeno,
 R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y
 R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.
23. Compuesto según la reivindicación 22, en el que dicho compuesto es:
 [2-((3-((6-Cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isothiazolidin-3-il]-(4-fenil-piperidin-1-il)-methanone; or
 [2-((3-((6-Cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetilbutil)-amino)-metil)-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isothiazolidin-3-il]-[4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-il]-methanone.

24. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:
 R₂ es hidrógeno,
 R₃ es hidrógeno,
 R₄ es bencilo sustituido opcionalmente con halógeno,
 R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y
 R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.
25. Compuesto según la reivindicación 24, en el que dicho compuesto es 4-cloro-bencilamida de ácido 2-(3-
 {[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil}-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-
 isotiazolidín-3-carboxílico.
26. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:
 R₂ es hidrógeno,
 R₃ es hidrógeno,
 R₄ es biciclo[2.2.1]hept-3-ilo sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆,
 R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y
 R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.
27. Compuesto según la reivindicación 26, en el que dicho compuesto es:
 2-((3-
 {[(6-Cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil}-bencil)-
 1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico ((S)-1,7,7-trimetil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida;
 2-((3-
 {[(6-Cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-me-thyl}-bencil)-
 1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico ((1R,2R,3R,4S)-3-isopropil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida; or
 2-((3-
 {[(6-Cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-3,3-dimetil-butil)-amino]-metil}-bencil)-
 1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico ((1S,2S,3S,4R)-3-isopropil-biciclo[2.2.1]hept-2-il)-amida.
28. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:
 R₂ es hidrógeno,
 R₃ es hidrógeno
 R₄ es 2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-ilo,
 R₅ es 2,2-dimetilpropilo, y
 R₆ es fenilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste de: halógeno, hidroxilo, alcoxi sustituido opcionalmente con halógeno, alquilo, fenoxi sustituido opcionalmente con halógeno, ciano o alquilo y fenilo sustituido opcionalmente con alquilo o halógeno.
29. Compuesto según la reivindicación 28, en el que dicho compuesto es la sal hidroc্লoruro de ((1S,2S,3S,5R)-
 2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amida de ácido 2-(3-
 {[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxi-bencil)-((S)-1-dimetilaminometil-
 3,3-dimetilbutil)-amino]-metil}-5-dimetilamino-bencil)-1,1-dioxo-1λ⁶-isotiazolidín-3-carboxílico.
30. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:
 R₂ es hidrógeno o dimetilamino,
 R₃ es hidrógeno,
 R₄ es un cicloalquilo bicíclico o tricíclico con 7 a 10 átomos anulares que se encuentra sustituido
 opcionalmente con alquilo C₁₋₆ o 4-clorobencilo,
 o R₃ y R₄, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran unidos, forman 4-fenilpiperidina
 o 4-(4-cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidina,
 R₅ se selecciona de entre el grupo que consiste de: 2,2-dimetilpropilo, bencilo, 3-clorobencilo y 4-
 clorobencilo,
 R₆ es



R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste de: bromo, cianofenoxi, difluorometoxi, etoxi, flúor, hidroxilo, yodo, metoxi, fenilo sustituido opcionalmente con un sustituyente que es halógeno o alquilo C₁₋₆, y fenoxi sustituido opcionalmente con un sustituyente que se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, ciano y alquilo C₁₋₆, R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, metoxi, metilo, flúor y bromo,

o R₈ y R₉, conjuntamente, son -O-CH₂-O,

R₁₀ es hidrógeno o metilo,

R₁₁ se selecciona de entre el grupo que consiste de: cloro, flúor, hidrógeno, isopropilo y metilo,

R₁₂ se selecciona de entre el grupo que consiste de: cloro, flúor, hidrógeno, hidroxilo, metoxi y fenoxi.

31. Compuesto según la reivindicación 30, en el que:

R₂ es hidrógeno, R₉ se selecciona de entre el grupo que consiste de hidrógeno, metoxi y bromo, o R₈ y R₉, conjuntamente, son -O-CH₂-O-, y

R₁₂ se selecciona de entre el grupo que consiste de: cloro, flúor, hidrógeno e hidroxilo.

32. Compuesto según la reivindicación 30, en el que:

R₈ se selecciona de entre el grupo que consiste de: bromo, difluorometoxi, etoxi, flúor, yodo, fenilo sustituido con

un sustituyente que es halógeno o alquilo C₁₋₆, y fenoxi sustituido opcionalmente con un sustituyente que se selecciona de entre el grupo que consiste de halógeno, ciano y alquilo C₁₋₆,

o R₈ y R₉, conjuntamente, son -O-CH₂-O,

R₁₀ es hidrógeno, y

R₁₁ es hidrógeno.

33. Compuesto según la reivindicación 30, en el que R₆ se selecciona de entre el grupo que consiste de:

2-bromo-6-hidroxi-3-metoxifenilo,

6-cloro-2-fluoro-3-metoxifenilo,

6-cloro-2-fluoro-3-metilfenilo,

5-cloro-2-hidroxifenilo,

2-((4-cianofenoxi)-fenilo),

2,6-difluoro-3-bromofenilo,

2,3-difluoro-6-metoxifenilo,

2-difluorometoxifenilo,

2-etoxifenilo,

4'-fluoro-bifenil-2-ilo,

2-fluoro-6-fenoxifenilo,

2-((4-fluorofenoxi)-fenilo),

2-hidroxi-4-metilfenilo,

2-hidroxi-5-metilfenilo,

2-iodofenilo,

5-isopropil-2-metoxifenilo,

2'-metil-bifenil-2-ilo,

2,3-metilenedioxifenilo,

2-((4-metilfenoxi)-fenilo) y

2,3,6-trifluorofenilo.

34. Composición que comprende una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto según la reivindicación 1 y un portador.

35. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33, para la utilización como sustancia terapéuticamente activa.

36. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o control de trastornos proliferativos celulares, en particular tumores de mama, colon, pulmón y próstata.
- 5 37. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 33 para el tratamiento o control de trastornos proliferativos celulares, en particular tumores de mama, colon, pulmón y próstata.