

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 557 478**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2007 E 07844993 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2015 EP 2091926**

54 Título: **Compuestos de pirazol y triazol como inhibidores de KSP**

30 Prioridad:

13.11.2006 US 858964 P

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

26.01.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

XIA, YI;
MENDENHALL, KRIS G.;
BARSANTI, PAUL A.;
WALTER, ANNETTE O.;
DUHL, DAVID y
RENHOWE, PAUL A.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 557 478 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

Compuestos de pirazol y triazol como inhibidores de KSP

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 Esta invención se refiere en general a compuestos de pirazol y triazol sustituidos y a sales farmacéuticamente aceptable de los mismos. Esta invención se refiere además a composiciones de tales compuestos junto con portadores farmacéuticamente aceptables, y a usos de tales compuestos. Se describen su preparación y compuestos intermedios relacionados.

Estado de la técnica

- 10 Las kinesinas son proteínas motoras que usan adenosina trifosfato para unirse a microtúbulos y generar fuerza mecánica. Las kinesinas se caracterizan por un dominio motor que tiene aproximadamente 350 residuos de aminoácido. Se han resuelto las estructuras cristalinas de varios dominios motores de kinesina.

- 15 Actualmente, se han identificado aproximadamente cien proteínas relacionadas con kinesina (KRP). Las kinesinas participan en una variedad de procesos biológicos incluyendo el transporte de orgánulos y vesículas, y el mantenimiento del retículo endoplasmático. Varias KRP interaccionan con los microtúbulos del huso mitótico o con los cromosomas directamente y parecen desempeñar un papel fundamental durante las fases mitóticas del ciclo celular. Estas KRP mitóticas son de particular interés para el desarrollo de agentes terapéuticos contra el cáncer.

- 20 La proteína de huso de kinesina (KSP) (también conocida como Eg5, HsEg5, KNSL1 o KIF11) es una de varias proteínas motoras de tipo kinesina que se localizan en el huso mitótico y se sabe que se requieren para la formación y/o función del huso mitótico bipolar.

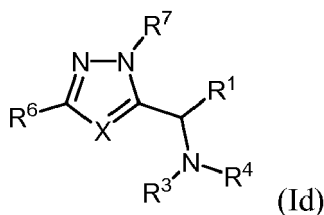
- 25 En 1995, se mostró que el agotamiento de KSP usando un anticuerpo dirigido contra el extremo C-terminal de KSP detenía las células HeLa en mitosis con matrices de microtúbulos monoastrales (Blangy *et al.*, Cell 83:1159-1169, 1995). Mutaciones en los genes *bimC* y *cut7*, que se considera que son homólogos de KSP, provocan un fallo en la separación de los centrosomas en *Aspergillus nidulans* (Enos, A.P., y N.R. Morris, Cell 60:1019-1027, 1990) y *Schizosaccharomyces pombe* (Hagan, I., y M. Yanagida, Nature 347:563-566, 1990). El tratamiento de células con o bien ATRA (ácido todo-trans-retinoico), que reduce la expresión de KSP al nivel de proteína, o bien el agotamiento de KSP usando oligonucleótidos antisentido reveló una inhibición del crecimiento significativa en células de carcinoma pancreático DAN-G, lo que indica que KSP podría participar en la acción antiproliferativa del ácido todo-trans-retinoico (Kaiser, A., *et al.*, J. Biol. Chem. 274, 18925-18931, 1999). De manera interesante, se mostró que la proteína cinasa pEg2 relacionada con Aurora de *Xenopus laevis* se asociaba con y fosforilaba XIEg5 (Giet, R., *et al.*, J. Biol. Chem. 274:15005-15013, 1999). Posibles sustratos de cinasas relacionadas con Aurora son de particular interés para el desarrollo de fármacos contra el cáncer. Por ejemplo, las cinasas Aurora 1 y 2 se sobreexpresan al nivel de proteína y ARN y los genes están amplificados en pacientes con cáncer de colon.

- 35 Se mostró que el primer inhibidor de molécula pequeña permeable en células para KSP, "monastrol", detenía las células con husos monopolares sin afectar a la polimerización de microtúbulos como sí lo hacen agentes quimioterápicos convencionales tales como taxanos y alcaloides de la vinca (Mayer, T.U., *et al.*, Science 286:971-974, 1999). Se identificó el monastrol como un inhibidor en exámenes basados en fenotipo y se sugirió que este compuesto puede servir como compuesto líder para el desarrollo de fármacos anticancerígenos. Se determinó que la inhibición no era competitiva con respecto a adenosina trifosfato y que era rápidamente reversible (DeBonis, S., *et al.*, Biochemistry, 42:338-349, 2003; Kapoor, T.M., *et al.*, J. Cell Biol., 150:975-988, 2000). El documento WO 2006/002236 describe compuestos de imidazol sustituidos como inhibidores de proteína de huso de kinesina (KSP).

En vista de la importancia de los agentes quimioterápicos mejorados, hay una necesidad de inhibidores de KSP que sean inhibidores *in vivo* eficaces de KSP y proteínas relacionadas con KSP.

Sumario de la invención

- 45 En una realización, esta invención se refiere a compuestos de pirazol y triazol sustituidos y a las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, a composiciones farmacéuticas y a usos para tratar enfermedades mediadas por KSP, en los que los compuestos se representan mediante la fórmula (Id):



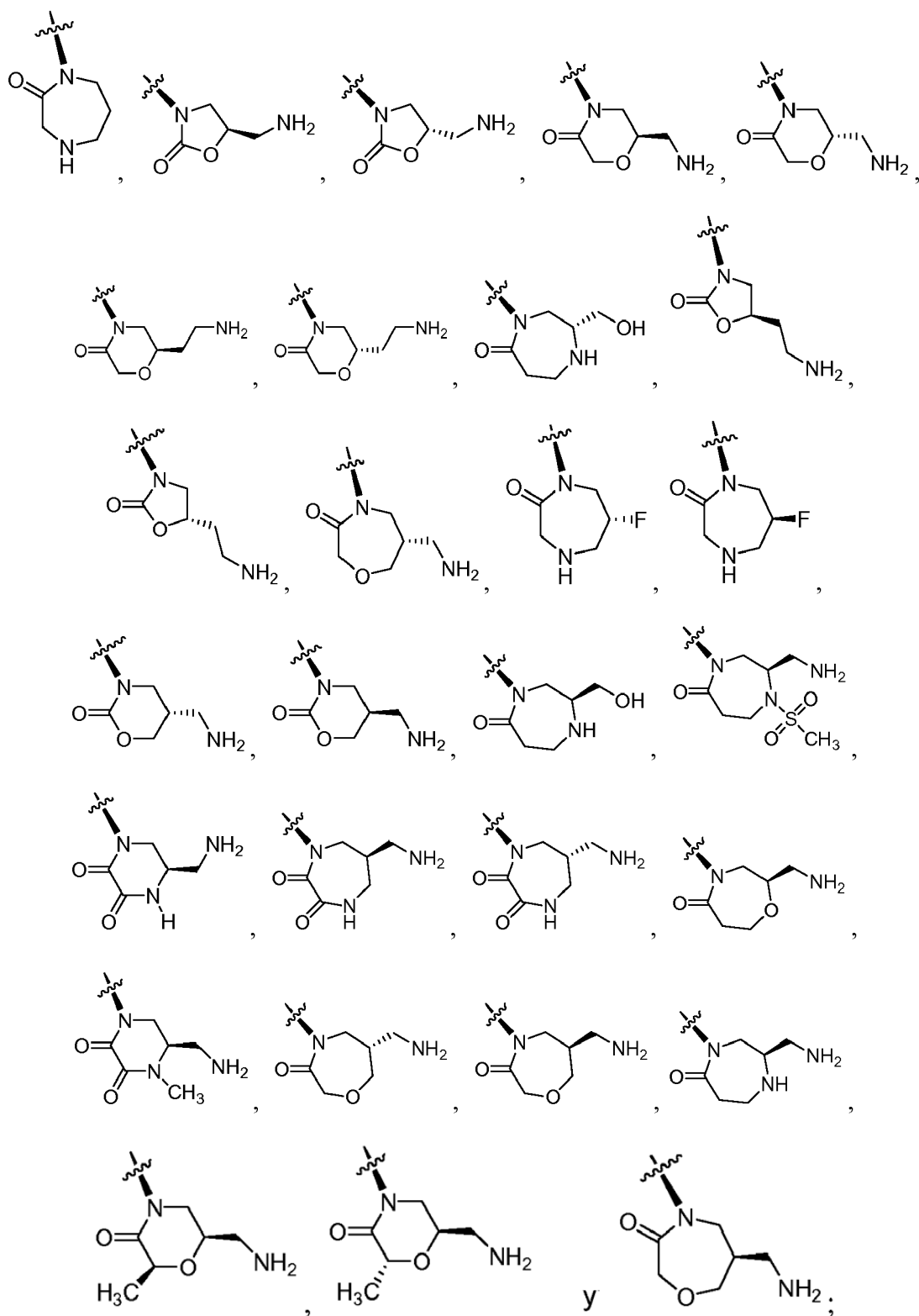
en la que:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono;

R³ es -L¹-A¹ en donde L¹ = -CO-

- 5 R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, piperidin-4-ilo, -(CH₂)₂-NH₂, -CH₂-azetidín-3-ilo, -CH₂-(2,5-dihidropirrol-3-ilo), -(CH₂)₃-imidazol-1-ilo, -CH₂-(1H-imidazol-4-ilo), -CH₂-piridin-3-ilo, -CH₂-(2-hidroxipiridin-4-ilo), -CH₂-(6-hidroxipiridin-3-ilo), -CH₂-morfolín-2-ilo, -CH₂-pirrolidin-3-ilo, -CH₂-(3-fluoropirrolidin-3-ilo), -CH₂-(3-hidroxipirrolidin-3-ilo), -CH₂-(4-fluoropirrolidin-3-ilo), -CH₂-(4-hidroxipirrolidin-3-ilo), -CH₂-(2-hidroximetilpirrolidin-3-ilo), -CH₂-piperidin-3-ilo, -CH₂-[1H-(1,2,3-triazol-4-ilo)], -CH₂CH(NH₂)CH₂OH-(CH₂)₃-OH, -(CH₂)₃-O(CO)-fenilo, -(CH₂)₃-NH₂, -(CH₂)₃-NHCH₃,
 10 -(CH₂)₃-N(CH₃)₂, -(CH₂)₃-NHOCH₃, -(CH₂)₃-NHSO₂CH₃, -(CH₂)₃NH-(5-cianopiridin-2-ilo), -(CH₂)₃NH-ciclopropilo, -(CH₂)₃NH-ciclobutilo, -(CH₂)₃-(1H-imidazol-2-ilo), -(CH₂)₃-(2-hidroxietilpiperidin-1-ilo), -(CH₂)₃NH-(2-hidroximetilfenil), -(CH₂)₃NH-(5-trifluorometilpiridin-2-ilo), -(CH₂)₃NHCH₂-ciclopropilo, -(CH₂)₃NHCH₂-{5-(piridin-3-ilo)-1H-indazol-3-ilo}, -(CH₂)₃NHCH₂-(5-metoxi-1H-indazol-3-ilo), -(CH₂)₃NHCH₂-(6-fluoro-1H-indazol-3-ilo), -CH₂CHOHCH₂NH₂, -CH₂CH(CH₂OH)CH₂NH₂, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-N(CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₂CH₂-(4-metilpiperazin-1-ilo), -(CH₂)₂C(O)NH₂,
 15 -(CH₂)₂CH(NH₂)C(O)NH₂, -(CH₂)₂CH(NH₂)C(O)OH, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₂C(O)NH₂, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₂OH, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₃, -(CH₂)₃NHC(O)CH₂NH₂, -(CH₂)₃NHC(O)CH(NH₂)CH(CH₃)₂, -CH₂CHFCH₂NH₂, -(CH₂)₂NHC(O)CH₂NH₂, -(CH₂)₃-NHCH₂CH₂OH, -(CH₂)₃-NHCH₂CO₂H, -(CH₂)₃NHCH₂CO₂CH₂CH₃, -(CH₂)₃-N(CH₂CH₂OH)₂, -(CH₂)₃-NHCH(CH₂OH)₂, -(CH₂)₃CH₃, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₂OH, -(CH₂)₂C(CH₃)₂NH₂, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₂OCH₃, -(CH₂)₂CH(NH₂)CH₂F, -CH₂CHFCH(NH₂)CH₂OH y -(CH₂)₂-espirociclopropil-NH₂;
- 20 A¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono sustituido con hidroxilo, NR⁸R⁹, 1,3-benzothiadiazol-4-ilo, *t*-butoxilo, butoxilo, *n*-butoxilo, ciclohexilo, 2,2-dimetilpropoxilo, etoxilo, furan-3-ilo, isoxazol-3-ilo, metoxilo, metilo, 2-metilpropoxilo, fenilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, *n*-propoxilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3-benzotiadiazol-6-ilo, 3,3-dihidrobenzo[1,2,3]tiadiazol-4-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-6-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzoxadiazol-4-ilo, ciclopentilo, imidazol-4-ilo, indazol-6-ilo, isooxazol-5-ilo, morfolín-2-ilo, morfolino, oxazol-4-ilo, piperidin-N-ilo, pirazol-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-N-ilo, tetrazol-5-ilo, tiadiazol-4-ilo, 5-metil-2H-imidazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 4-*t*-butilfenilo, 2-clorofenilo, 2-cloro-6-metilpirid-4-ilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-ilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilisoxazol-4-ilo, 4-metilfenilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-5-cloro-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-pirrolidin-3-ilfenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2,5-dimetiloxazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 4-metilpirazol-5-ilo, 3-trifluorometilpirazol-4-ilo, 2-metil-3-trifluorometilpirazol-5-ilo, 4-cloro-1,3-dimetilpirazolo[3,4]piridina, y 1-metilbencimidazol-2-ilo, 3-[(aminoacetil)amino]ciclohexilo, 3-(2-aminoetilsulfonilamino)ciclohexilo, 1-metilpiperazin-4-ilo, 1-metilcarbonilpiperidin-4-ilo, 1-metoxycarbonilpiperidin-4-ilo, quinuclidin-3-ilo, 2-oxopirrolidin-5-ilo, 2-oxopirrolidin-4-ilo, 2-oxo-dihidrofuran-5-ilo, 2-oxotiazolidin-4-ilo, y 3-hidroxipirrolidin-5-ilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 3-amino-2-oxo-1(2H)-piridinilmetilo, cianometilo, (N,N-dimetilamino)metilo, etoximetilo, *p*-fluorofenoximetilo, hidroximetilo, 1H-imidazol-1-ilmetilo, metoximetilo, (N-metilamino)metilo, metilsulfonilmetilo, (5-metil-1H-tetrazol-1-ilo)metilo, (5-metil-2H-tetrazol-2-ilo)metilo, morfolín-4-ilmetilo, 1H-pirazol-1-ilmetilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilmetilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,4-triazol-2-ilmetilo, 4H-1,2,4-triazol-4-ilmetilo, 1H-tetrazol-1-ilmetilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 2H-tetrazol-2-ilmetilo, imidazol-4-ilmetilo, 1-metilpirazol-3-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, trifluorometilo, dimetilaminoetilo y 2-oxo-3-aminopirrolidin-1-ilmetilo;
- 40

o A¹ y R⁴ junto con los átomos unidos respectivamente a los mismos se unen para formar un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido de cinco a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en:



5

X es CH o N;

10

R^6 se selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluoro-5-clorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 4-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2-trifluorometilfenilo y 3-trifluorometilfenilo,

R^7 es $-L^2-A^2$ en el que L^2 es alquileno C_1-C_5 y A^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 6-aminopiridin-2-ilo,

3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 1-(5-metil)-isoxazol-3-ilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tiazol-4-ilo, 5-trifluorometilfuran-2-ilo, 3-bromofenilo y 3-trifluorometilfenilo;

5 R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

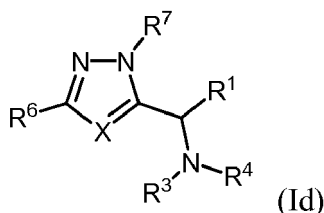
R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, metoxietilo, furan-2-ilmetilo, 2-hidroxietilo, ciclopropilo, isopropilo, 4-cianofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 3,5-dinitrofenilo, fenilo, tiofen-2-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 2,6-dicloropiridin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o 4-(etoxicarbonil)piperidin-4-ilo;

10 o R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno colgante a los mismos se unen para formar un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en tiamorfolin-N-ilo, 1,1-dioxotiamorfolin-N-ilo, 1-oxotiamorfolin-1-ilo, 2-(aminometilen)pirrolidin-N-ilo, 2-(metoxicarbonil)pirrolidin-N-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-N-ilo, 3-hidroxipiperidin-N-ilo, 3-hidroxipirrolidin-N-ilo, 4-(butil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(ciclopropil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(dimetilamino)piperidin-N-ilo, 4-(etoxicarbonil)piperazin-N-ilo, 4-(etilsulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(isopropil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(metilcarbonil)piperazin-N-ilo, 4-(metilsulfonil)piperidin-N-ilo, 4-(metilsulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(morfolin-N-il)piperidin-N-ilo, 4-(piperidin-N-il)piperidin-N-ilo, 4-(propil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-ciclohexilpiperazin-N-ilo, 4-hidroxipiperidin-N-ilo, 4-isopropilpiperazin-4-ilo, 4-metilpiperidin-N-ilo, isoxazolidin-2-ilo, morfolin-N-ilo, piperazin-N-ilo, piperidin-N-ilo, 2-(hidrazinocarbonil)pirrolidin-N-ilo y pirrolidin-N-ilo.

Descripción detallada de la invención

20 A. Compuestos de la invención

Los compuestos de la invención incluyen los de fórmula (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos:



en la que:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono;

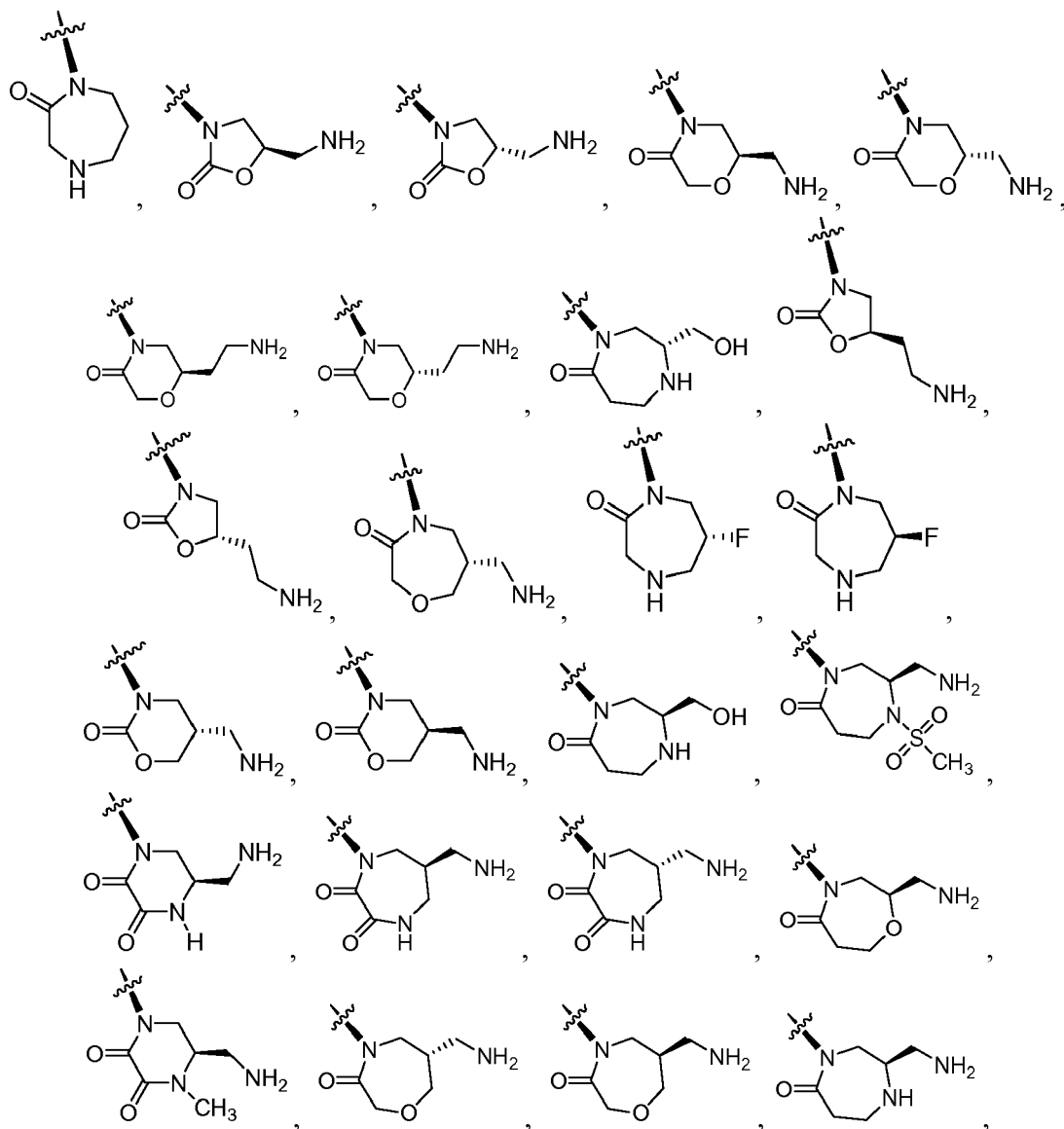
25 R^3 es $-L^1-A^1$ en donde $L^1 = -CO-$

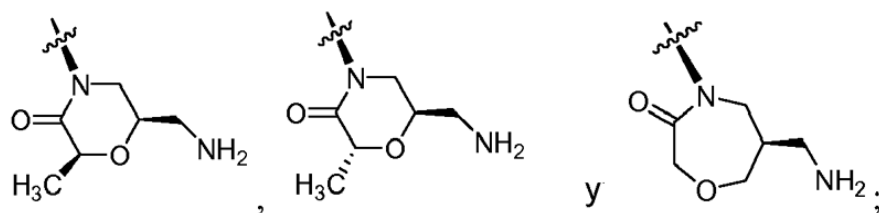
R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, piperidin-4-ilo, $-(CH_2)_2-NH_2$, $-CH_2$ -azetidín-3-ilo, $-CH_2$ -(2,5-dihidropirrol-3-il), $-(CH_2)_3$ -imidazol-1-ilo, $-CH_2$ -(1H-imidazol-4-il), $-CH_2$ -piridin-3-ilo, $-CH_2$ -(2-hidroxipiridin-4-il), $-CH_2$ -(6-hidroxipiridin-3-il), $-CH_2$ -morfolin-2-ilo, $-CH_2$ -pirrolidin-3-ilo, $-CH_2$ -(3-fluoropirrolidin-3-il), $-CH_2$ -(3-hidroxipirrolidin-3-il), $-CH_2$ -(4-fluoropirrolidin-3-il), $-CH_2$ -(4-hidroxipirrolidin-3-il), $-CH_2$ -(2-hidroximetilpirrolidin-3-il), $-CH_2$ -piperidin-3-ilo, $-CH_2$ -[1H-(1,2,3-triazol-4-il)], $-CH_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-(CH_2)_3-OH$, $-(CH_2)_3-O(CO)$ -fenilo, $-(CH_2)_3-NH_2$, $-(CH_2)_3-NHCH_3$, $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3-NHOCH_3$, $-(CH_2)_3-NHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_3NH$ -(5-cianopiridin-2-il), $-(CH_2)_3NH$ -ciclopropilo, $-(CH_2)_3NH$ -ciclobutilo, $-(CH_2)_3$ -(1H-imidazol-2-il), $-(CH_2)_3$ -(2-hidroxietilpiperidin-1-il), $-(CH_2)_3NH$ -(2-hidroximetilfenil), $-(CH_2)_3NH$ -(5-trifluorometilpiridin-2-il), $-(CH_2)_3NHCH_2$ -ciclopropilo, $-(CH_2)_3NHCH_2$ -{5-(piridin-3-iloxi)-1H-indazol-3-il}, $-(CH_2)_3NHCH_2$ -(5-metoxi-1H-indazol-3-il), $-(CH_2)_3NHCH_2$ -(6-fluoro-1H-indazol-3-il), $-CH_2CHOHCH_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_2OH)CH_2NH_2$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2$ -(4-metilpiperazin-1-il), $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)C(O)OH$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)CH_3$, $-(CH_2)_3NHC(O)CH_2NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHFCH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NHC(O)CH_2NH_2$, $-(CH_2)_3NHCH_2CH_2OH$, $-(CH_2)_3NHCH_2CO_2H$, $-(CH_2)_3NHCH_2CO_2CH_2CH_3$, $-(CH_2)_3N(CH_2CH_2OH)_2$, $-(CH_2)_3NHCH(CH_2OH)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2NH_2$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)CH_2F$, $-CH_2CHFCH(NH_2)CH_2OH$ y $-(CH_2)_2$ -espirocilcopropil- NH_2 ;

45 A^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono sustituido con hidroxilo, NR^8R^9 , 1,3-benzotiadiazol-4-ilo, *t*-butoxilo, butoxilo, *n*-butoxilo, ciclohexilo, 2,2-dimetilpropoxilo, etoxilo, furan-3-ilo, isoxazol-3-ilo, metoxilo, metilo, 2-metilpropoxilo, fenilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, *n*-propoxilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahydro-2H-piran-4-ilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3-benzotiadiazol-6-ilo, 3,3-

dihidrobenzo[1,2,3]tiadiazol-4-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-6-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzoxadiazol-4-ilo, ciclopentilo, imidazol-4-ilo, indazol-6-ilo, isooxazol-5-ilo, morfolin-2-ilo, morfolino, oxazol-4-ilo, piperidin-N-ilo, pirazol-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-N-ilo, tetrazol-5-ilo, tiadiazol-4-ilo, 5-metil-2H-imidazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 4-*t*-butilfenilo, 2-clorofenilo, 2-cloro-6-metilpirid-4-ilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-ilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilisoxazol-4-ilo, 4-metilfenilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-5-cloro-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-pirrolidin-3-ilfenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2,5-dimetiloxazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 4-metilpirazol-5-ilo, 3-trifluorometilpirazol-4-ilo, 2-metil-3-trifluorometilpirazol-5-ilo, 4-cloro-1,3-dimetilpirazolo[3,4]piridina, y 1-metilbencimidazol-2-ilo, 3-[(aminoacetil)amino] ciclohexilo, 3-(2-aminoetilsulfonilamino)ciclohexilo, 1-metilpiperazin-4-ilo, 1-metilcarbonilpiperidin-4-ilo, 1-metoxycarbonilpiperidin-4-ilo, quinuclidin-3-ilo, 2-oxopirrolidin-5-ilo, 2-oxopirrolidin-4-ilo, 2-oxo-dihidrofuran-5-ilo, 2-oxotiazolidin-4-ilo, y 3-hidroxipirrolidin-5-ilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 3-amino-2-oxo-1(2H)-piridinilmetilo, cianometilo, (N,N-dimetilamino)metilo, etoximetilo, *p*-fluorofenoximetilo, hidroximetilo, 1H-imidazol-1-ilmetilo, metoximetilo, (N-metilamino)metilo, metilsulfonilmetilo, (5-metil-1H-tetrazol-1-il)metilo, (5-metil-2H-tetrazol-2-il)metilo, morfolin-4-ilmetilo, 1H-pirazol-1-ilmetilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilmetilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,4-triazol-2-ilmetilo, 4H-1,2,4-triazol-4-ilmetilo, 1H-tetrazol-1-ilmetilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 2H-tetrazol-2-ilmetilo, imidazol-4-ilmetilo, 1-metilpirazol-3-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, trifluorometilo, dimetilaminoetilo y 2-oxo-3-aminopirrolidin-1-ilmetilo;

o A¹ y R⁴ junto con los átomos unidos respectivamente a los mismos se unen para formar un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido de cinco a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en:





X es CH o N;

R⁶ se selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluoro-5-clorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 4-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2-trifluorometilfenilo y 3-trifluorometilfenilo,

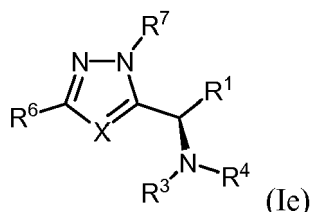
R⁷ es -L²-A² en el que L² es alquileo C₁-C₅ y A² se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 1-(5-metil)-isoxazol-3-ilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tiazol-4-ilo, 5-trifluorometilfuran-2-ilo, 3-bromofenilo y 3-trifluorometilfenilo;

R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, metoxietilo, furan-2-ilmetilo, 2-hidroxietilo, ciclopropilo, isopropilo, 4-cianofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 3,5-dinitrofenilo, fenilo, tiofen-2-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 2,6-dicloropiridin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o 4-(etoxicarbonil)piperidin-4-ilo;

o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno colgante a los mismos se unen para formar un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en tiamorfolin-N-ilo, 1,1-dioxotiamorfolin-N-ilo, 1-oxotiamorfolin-1-ilo, 2-(aminometil)pirrolidin-N-ilo, 2-(metoxicarbonil)pirrolidin-N-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-N-ilo, 3-hidroxipiperidin-N-ilo, 3-hidroxipirrolidin-N-ilo, 4-(butil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(ciclopropil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(dimetilamino)piperidin-N-ilo, 4-(etoxicarbonil)piperazin-N-ilo, 4-(etilsulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(isopropil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(metilcarbonil)piperazin-N-ilo, 4-(metilsulfonil)piperidin-N-ilo, 4-(metilsulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(morfolin-N-il)piperidin-N-ilo, 4-(piperidin-N-il)piperidin-N-ilo, 4-(propil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-ciclohexilpiperazin-N-ilo, 4-hidroxipiperidin-N-ilo, 4-isopropilpiperazin-4-ilo, 4-metilpiperidin-N-ilo, isoxazolidin-2-ilo, morfolin-N-ilo, piperazin-N-ilo, piperidin-N-ilo, 2-(hidrazinocarbonil)pirrolidin-N-ilo y pirrolidin-N-ilo.

En una realización, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (Ie) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que R¹, R³, R⁴, X, R⁶ y R⁷ son tal como se definen para la fórmula (Id).

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula (Id) y (Ie), X es N.

En otras realizaciones de los compuestos de fórmula (Id) y (Ie), X es CR⁵ y R⁵ es hidrógeno.

En una realización de los compuestos de fórmula (Id) y (Ie), R¹ se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, t-butilo y propilo.

En una realización, A¹ es alquilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono sustituido con hidroxilo.

En una realización, A¹ es 1,3-benzotiadiazol-4-ilo, t-butoxilo, butoxilo, n-butoxilo, ciclohexilo, 2,2-dimetilpropoxilo, etoxilo, furan-3-ilo, isoxazol-3-ilo, metoxilo, metilo, 2-metilpropoxilo, fenilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, n-propoxilo,

piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3-benzotiadiazol-6-ilo, 3,3-dihidrobenzo[1,2,3]tiadiazol-4-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-6-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzoxadiazol-4-ilo, ciclopentilo, imidazol-4-ilo, indazol-6-ilo, isooxazol-5-ilo, morfolin-2-ilo, morfolino, tiadiazol-4-ilo, pirrolidin-N-ilo, pirazol-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, oxazol-4-ilo, tetrazol-5-ilo o piperidin-N-ilo.

En una realización, A^1 es un grupo arilo o heteroarilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en 5-metil-2H-imidazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 4-*t*-butilfenilo, 2-clorofenilo, 2-cloro-6-metilpirid-4-ilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-ilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilisoxazol-4-ilo, 4-metilfenilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-5-cloro-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-pirrolidin-3-ilfenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2,5-dimetiloxazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 4-metilpirazol-5-ilo, 3-trifluorometilpirazol-4-ilo, 2-metil-3-trifluorometilpirazol-5-ilo, 4-cloro-1,3-dimetilpirazolo[3,4]piridina y 1-metilbencimidazol-2-ilo.

En una realización, A^1 es un cicloalquilo o grupo heterocíclico sustituido seleccionado del grupo que consiste en 3-[(aminoacetil)amino]ciclohexilo, 1-metilpiperazin-4-ilo, 3-(2-aminoetilsulfonilamino)ciclohexilo, 1-metilcarbonilpiperidin-4-ilo, 1-metoxycarbonilpiperidin-4-ilo, quinuclidin-3-ilo, 2-oxopirrolidin-5-ilo, 2-oxopirrolidin-4-ilo, 2-oxo-dihidrofuran-5-ilo, 2-oxotiazolidin-4-ilo y 3-hidroxipirrolidin-5-ilo.

En una realización, A^1 es 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo.

En una realización, A^1 es un alquilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en 3-amino-2-oxo-1(2H)-piridinilmetilo, cianometilo, (N,N-dimetilamino)metilo, etoximetilo, p-fluorofenoximetilo, hidroximetilo, 1H-imidazol-1-ilmetilo, metoximetilo, (N-metilamino)metilo, metilsulfonilmetilo, (5-metil-1H-tetrazol-1-il)metilo, (5-metil-2H-tetrazol-2-il)metilo, morfolin-4-ilmetilo, 1H-pirazol-1-ilmetilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilmetilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,4-triazol-2-ilmetilo, 4H-1,2, 4-triazol-4-ilmetilo, 1H-tetrazol-1-ilmetilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 2H-tetrazol-2-ilmetilo, imidazol-4-ilmetilo, 1-metilpirazol-3-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, trifluorometilo, dimetilaminoetilo y 2-oxo-3-aminopirrolidin-1-ilmetilo.

En una realización, A^1 es NR^8R^9 .

En una realización, R^8 es hidrógeno.

En una realización, R^8 y R^9 son hidrógeno.

En una realización, R^8 y R^9 son alquilo. En algunos aspectos, R^8 y R^9 son metilo.

En algunos aspectos, R^9 se selecciona del grupo que consiste en metilo, hidroximetilo, metoximetilo, metoxietilo, furan-2-ilmetilo, 2-hidroxietilo, ciclopropilo e isopropilo.

En algunos aspectos, R^9 se selecciona del grupo que consiste en 4-cianofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 3,5-dinitrofenilo y fenilo.

En algunos aspectos, R^9 se selecciona del grupo que consiste en tiofen-2-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo y 2,6-dicloropiridin-4-ilo.

En algunos aspectos, R^9 es tetrahidropiran-4-ilo o 4-(etoxycarbonil)piperidin-4-ilo.

En una realización, R^9 es un hidroxilo.

En una realización, R^8 y R^9 se ciclan con el átomo de nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido. En algunos aspectos, $-NR^8R^9$ se seleccionan del grupo que consiste en tiamorfolin-N-ilo, 1,1-dioxotiamorfolin-N-ilo, 1-oxotiamorfolin-1-ilo, 2-(aminometilen)pirrolidin-N-ilo, 2-(metoxycarbonil)pirrolidin-N-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-N-ilo, 3-hidroxipiperidin-N-ilo, 3-hidroxipirrolidin-N-ilo, 4-(butil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(ciclopropil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(dimetilamino)piperidin-N-ilo, 4-(etoxycarbonil)piperazin-N-ilo, 4-(etilsulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(isopropil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(metilcarbonil)piperazin-N-ilo, 4-(metilsulfonil)piperidin-N-ilo, 4-(metilsulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(morfolin-N-il)piperidin-N-ilo, 4-(piperidin-N-il)piperidin-N-ilo, 4-(propil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-ciclohexilpiperazin-N-ilo, 4-hidroxipiperidin-N-ilo, 4-isopropilpiperazin-4-ilo, 4-metilpiperidin-N-ilo, isoxazolidin-2-ilo, morfolin-N-ilo, piperazin-N-ilo, piperidin-N-ilo, 2-(hidrazinocarbonil)pirrolidin-N-ilo y pirrolidin-N-ilo.

En una realización, R^4 se selecciona del grupo que consiste en $-(CH_2)_3NH_2$, $-(CH_2)_2CH(CH_2OH)NH_2$,

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{F})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2-[2-(\text{CH}_2\text{OH})\text{pirrolidin-3-il}]$, $-\text{CH}_2-[4-(\text{OH})\text{pirrolidin-3-il}]$, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{F})(\text{espiropirrolidin-3-il})$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ y $-(\text{CH}_2)\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{NH}_2$.

En algunas realizaciones, R^6 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo y 2,3,5-trifluorofenilo.

5 En una realización, R^6 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 3-bromofenilo, 2-fluoro-5-clorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 4-cianofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2-trifluorometilfenilo y 3-trifluorometilfenilo.

10 En una realización, R^6 se selecciona del grupo que consiste en 5-cloro-2-fluorofenilo, 2-fluoro-5-clorofenilo, 3,5-difluorofenilo y 3,5-diclorofenilo.

En una realización, A^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 6-aminopiridin-2-ilo, 3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 1-(5-metil)-isoxazol-3-ilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tiazol-4-ilo y 5-trifluorometilfuran-2-ilo.

15 En una realización, A^2 es 3-bromofenilo o 3-trifluorometilfenilo.

En una realización, L^2 es metileno y A^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 3-fluorofenilo o 3-hidroxifenilo. En algunos aspectos, R^7 es bencilo.

20 En una realización R^1 es t-butilo, R^2 es hidrógeno, L^2 es metileno, A^2 es fenilo, R^4 es alquilo sustituido. En algunas de tales realizaciones, R^4 es $-(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{F})\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{F})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OCH}_3)\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$ o $-(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})\text{NH}_2$.

Compuestos representativos de la invención

En la tabla 1 en la sección experimental se ejemplifican compuestos específicos dentro del alcance de esta invención.

Métodos y composiciones de la invención

25 También se proporciona una composición que comprende un compuesto de formulas (Id) y (Ie) (incluyendo mezclas y/o sales del mismo) y un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

30 La presente invención se refiere a métodos de tratamiento de un paciente mamífero que padece un trastorno mediado, al menos en parte, por KSP. Por tanto, puede administrarse un compuesto de formulas (Id) y (Ie) (incluyendo mezclas del mismo) o bien solo o bien en combinación con otros agentes anticancerígenos a un paciente mamífero que necesita tal tratamiento en una cantidad terapéuticamente eficaz.

B. Definiciones y visión general

Tal como se comentó anteriormente, la presente invención se refiere en parte a nuevos compuestos de pirazol y triazol sustituidos.

35 Debe entenderse que la terminología usada en el presente documento es para el fin de describir realizaciones particulares sólo y no se pretende que limite el alcance de la presente invención. Debe indicarse que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, las formas singulares “un/a” y “el/la” incluyen referentes en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. En esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones que siguen, se hará referencia a varios términos que se definirá que tienen los siguientes significados:

40 Tal como se usa en el presente documento, “alquilo” se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen desde 1 hasta 6 átomos de carbono y más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono. Este término se ejemplifica por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo y similares.

45 “Alquilo sustituido” se refiere a un grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 3, y preferiblemente de 1 a 2, sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxilo, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, ariloxilo sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, espirocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo

heterocíclico, grupo heterocíclico sustituido, -SO₂-alquilo y -SO₂-alquilo sustituido.

“Alquilenio” se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados divalentes que tienen preferiblemente desde 1 hasta 5 y más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono que son o bien de cadena lineal o bien ramificados. Este término se ejemplifica por grupos tales como metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), n-propileno (-CH₂CH₂CH₂-), iso-propileno (-CH₂CH(CH₃)-) o (-CH(CH₃)CH₂-) y similares.

“Alcoxilo” se refiere al grupo “alquil-O-” que incluye, a modo de ejemplo, metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, t-butoxilo, sec-butoxilo, n-pentoxilo y similares.

“Alcoxilo sustituido” se refiere al grupo “alquil sustituido-O-”.

“Acilo” se refiere a los grupos H-C(O)-, alquil-C(O)-, alquil sustituido-C(O)-, alquenil-C(O)-, alquenil sustituido-C(O)-, alquilil-C(O)-, alquilil sustituido-C(O)-, cicloalquil-C(O)-, cicloalquil sustituido-C(O)-, aril-C(O)-, aril sustituido-C(O)-, heteroaril-C(O)-, heteroaril sustituido-C(O)-, grupo heterocíclico-C(O)- y grupo heterocíclico sustituido-C(O)-, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico y grupo heterocíclico sustituido son tal como se definen en el presente documento.

“Aminoacilo” se refiere al grupo -C(O)NRR en donde cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico, grupo heterocíclico sustituido y en donde cada R se une para formar junto con el átomo de nitrógeno un anillo heterocíclico o heterocíclico sustituido en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico y grupo heterocíclico sustituido son tal como se definen en el presente documento.

“Aciloxilo” se refiere a los grupos alquil-C(O)O-, alquil sustituido-C(O)O-, alquenil-C(O)O-, alquenil sustituido-C(O)O-, alquilil-C(O)O-, alquilil sustituido-C(O)O-, aril-C(O)O-, aril sustituido-C(O)O-, cicloalquil-C(O)O-, cicloalquil sustituido-C(O)O-, heteroaril-C(O)O-, heteroaril sustituido-C(O)O-, grupo heterocíclico-C(O)O- y grupo heterocíclico sustituido-C(O)O- en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico y grupo heterocíclico sustituido son tal como se definen en el presente documento.

“Oxiacilo” o “éster carboxílico” se refiere a los grupos -C(O)O-alquilo, -C(O)O-alquilo sustituido, -C(O)O-alquenilo, -C(O)O-alquenilo sustituido, -C(O)O-alquinilo, -C(O)O-alquinilo sustituido, -C(O)O-arilo, -C(O)O-arilo sustituido, -C(O)O-cicloalquilo, -C(O)O-cicloalquilo sustituido, -C(O)O-heteroarilo, -C(O)O-heteroarilo sustituido, -C(O)O-grupo heterocíclico y -C(O)O-grupo heterocíclico sustituido en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico y grupo heterocíclico sustituido son tal como se definen en el presente documento.

“Alquenilo” se refiere a grupos alquenilo que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente desde 1 hasta 2 sitios de insaturación de alquenilo. Tales grupos se ejemplifican por vinilo, alilo, but-3-en-1-ilo, y similares.

“Alquenilo sustituido” se refiere a grupos alquenilo que tienen desde 1 hasta 3 sustituyentes, y preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxilo, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, ariloxilo sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico y grupo heterocíclico sustituido con la condición de que cualquier sustitución de hidroxilo no esté unida a un átomo de carbono de vinilo (insaturado).

“Alquinilo” se refiere a grupos alquinilo que tienen desde 2 hasta 6 átomos de carbono y preferiblemente de 2 a 3 átomos de carbono y que tienen al menos 1 y preferiblemente desde 1 hasta 2 sitios de insaturación de alquinilo.

“Alquinilo sustituido” se refiere a grupos alquinilo que tienen desde 1 hasta 3 sustituyentes, y preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxilo, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, ariloxilo sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico y grupo heterocíclico sustituido con la condición de que cualquier sustitución de hidroxilo no esté unida a un átomo de carbono acetilénico.

“Amino” se refiere al grupo -NH₂.

“Ciano” se refiere al grupo -CN.

“Amino sustituido” se refiere al grupo NR'R" en el que R' y R" se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico, grupo heterocíclico sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, y en el que R' y R" se unen, junto con el nitrógeno unido a los mismos para formar un grupo heterocíclico o grupo heterocíclico sustituido siempre que R' y R" no sean ambos hidrógeno. Cuando R' es hidrógeno y R" es alquilo, el grupo amino sustituido se denomina algunas veces en el presente documento alquilamino. Cuando R' y R" son alquilo, el grupo amino sustituido se denomina algunas veces en el presente documento dialquilamino. Cuando se hace referencia a un amino monosustituido, quiere decirse que o bien R' o bien R" es hidrógeno pero no ambos. Cuando se hace referencia a un amino disustituido, quiere decirse que ni R' ni R" es hidrógeno.

“Acilamino” se refiere a los grupos -NRC(O)-alquilo, -NRC(O)-alquilo sustituido, -NRC(O)-cicloalquilo, -NRC(O)-cicloalquilo sustituido, -NRC(O)-alquenilo, -NRC(O)-alquenilo sustituido, -NRC(O)-alquinilo, -NRC(O)-alquinilo sustituido, -NRC(O)-arilo, -NRC(O)-arilo sustituido, -NRC(O)-heteroarilo, -NRC(O)-heteroarilo sustituido, -NRC(O)-grupo heterocíclico y -NRC(O)-grupo heterocíclico sustituido en donde R es hidrógeno o alquilo y en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico y grupo heterocíclico sustituido son tal como se definen en el presente documento.

“Nitro” se refiere al grupo -NO₂.

“Aril” o “Ar” se refiere a un grupo carbocíclico aromático monovalente de desde 6 hasta 14 átomos de carbono que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, naftilo o antrilo) en el que los anillos condensados pueden ser o no aromáticos (por ejemplo, 2-benzoxazolinona, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ona-7-ilo, y similares) siempre que el punto de unión sea un átomo de carbono aromático. Los arilos preferidos incluyen fenilo y naftilo.

“Arilo sustituido” se refiere grupos arilo que están sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes, y preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, acilo, acilamino, aciloxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, ariloxilo sustituido, carboxilo, éster carboxílico, ciano, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, grupo heterocíclico-tio, grupo heterocíclico-tio sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, halo, nitro, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico, grupo heterocíclico sustituido, heteroariloxilo, heteroariloxilo sustituido, heterocicililoxilo, heterocicililoxilo sustituido, aminosulfonilo (NH₂-SO₂-) y aminosulfonilo sustituido.

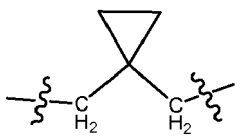
“Ariloxilo” se refiere al grupo aril-O- que incluye, a modo de ejemplo, fenoxilo, naftoxilo, y similares.

“Ariloxilo sustituido” se refiere a grupos aril sustituido-O-.

“Carboxilo” se refiere a -COOH o sales del mismo.

“Cicloalquilo” se refiere a grupos alquilo cíclicos de desde 3 hasta 10 átomos de carbono que tienen anillos cíclicos individuales o múltiples incluyendo, a modo de ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo y similares.

“Espirocicloalquil” se refiere a grupos cíclicos de desde 3 hasta 10 átomos de carbono que tienen un anillo de cicloalquilo con una unión espiro (la unión formada por un átomo individual que es el único miembro común de los anillos) tal como se ejemplifica mediante la siguiente estructura:



“Cicloalquilo sustituido” se refiere a un grupo cicloalquilo, que tiene desde 1 hasta 5 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, oxo (=O), tioxo (=S), alcoxilo, alcoxilo sustituido, acilo, acilamino, aciloxilo, amino, amino sustituido, aminoacilo, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, ariloxilo sustituido, ciano, halógeno, hidroxilo, nitro, carboxilo, éster carboxílico, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, grupo heterocíclico, grupo heterocíclico sustituido, -SO₂-alquilo y -SO₂-cicloalquilo

“Halo” o “halógeno” se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo y preferiblemente es flúor o cloro.

“Hidroxilo” se refiere al grupo -OH.

5 “Heteroarilo” se refiere a un grupo aromático de desde 1 hasta 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre dentro del anillo. Tales grupos heteroarilo pueden tener un único anillo (por ejemplo, piridinilo o furilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, indolizinilo o benzotienilo) en los que los anillos condensados pueden ser o no aromáticos y/o contener un heteroátomo siempre que el punto de unión sea a través de un átomo del grupo heteroarilo aromático. En una realización, el/los átomo(s) de anillo de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo se oxida(n) opcionalmente para proporcionar el N-óxido (N→O), restos sulfinilo o sulfonilo. Los heteroarilos preferidos incluyen piridinilo, pirrolilo, indolilo, tiofenilo y furanilo.

10 “Heteroaril sustituido” se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados del mismo grupo de sustituyentes definidos para arilo sustituido.

“Heteroarilo que contiene nitrógeno” y “heteroarilo sustituido que contiene nitrógeno” se refiere a grupos heteroarilo y grupos heteroarilo sustituido que comprenden al menos un átomo de anillo de nitrógeno y que comprenden opcionalmente otros heteroátomos de anillo distintos de nitrógeno tales como azufre, oxígeno y similares.

15 “Heteroariloxilo” se refiere al grupo -O-heteroarilo y “heteroariloxilo sustituido” se refiere al grupo -O-heteroarilo sustituido en el que heteroarilo y heteroarilo sustituido son tal como se definen en el presente documento.

20 “Heterociclo” o “grupo heterocíclico” o “heterocicloalquilo” o “heterociclilo” se refiere a un grupo saturado o insaturado (pero no aromático) que tiene un único anillo o múltiples anillos condensados, incluyendo sistemas de anillos de espiro y en puente condensados, de desde 1 hasta 10 átomos de carbono y desde 1 hasta 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en los que, en sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos pueden ser cicloalquilo, arilo o heteroarilo siempre que el punto de unión sea a través del anillo heterocíclico. En una realización, el/los átomo(s) de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico se oxida(n) opcionalmente para proporcionar el N-óxido, restos sulfinilo y sulfonilo.

25 “Grupo heterocíclico sustituido” o “heterocicloalquilo sustituido” o “heterociclilo sustituido” se refiere a grupos heterociclilo que están sustituidos con desde 1 hasta 3 sustituyentes iguales a los definidos para cicloalquilo sustituido.

30 Los ejemplos de heterociclilos y heteroarilos incluyen, pero no se limitan a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también denominado tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, tetrahidrofuranilo, y similares.

35 “Grupo heterocíclico que contiene nitrógeno” y “grupo heterocíclico sustituido que contiene nitrógeno” se refieren a grupos heterocíclicos y grupos heterocíclicos sustituidos que comprenden al menos un átomo de anillo de nitrógeno y que comprenden opcionalmente otros heteroátomos de anillo distintos de nitrógeno tales como azufre, oxígeno y similares.

“Tiol” se refiere al grupo -SH.

“Alquiltio” o “tioalcoxilo” se refiere al grupo -S-alquilo.

40 “Alquiltio sustituido” o “tioalcoxilo sustituido” se refiere al grupo -S-alquilo sustituido.

“Ariltio” se refiere al grupo -S-arilo, en donde arilo se define anteriormente.

“Ariltio sustituido” se refiere al grupo -S-arilo sustituido, en donde arilo sustituido se define anteriormente.

“Heteroariltio” se refiere al grupo -S-heteroarilo, en donde heteroarilo se define anteriormente.

45 “Heteroariltio sustituido” se refiere al grupo -S-heteroarilo sustituido, en donde heteroarilo sustituido se define anteriormente.

“Grupo heterocíclico-tio” se refiere al grupo -S-grupo heterocíclico y “grupo heterocíclico sustituido-tio” se refiere al

grupo -S-grupo heterocíclico sustituido, en donde grupo heterocíclico y grupo heterocíclico sustituido se definen anteriormente.

“Heterociciloxilo” se refiere al grupo heterocicil-O- y “heterociciloxilo sustituido” se refiere al grupo heterocicil sustituido-O- en donde heterocicilo y heterocicilo sustituido se definen anteriormente.

- 5 “Cicloalquiltio” se refiere al grupo -S-cicloalquilo y “cicloalquiltio sustituido” se refiere al grupo -S-cicloalquilo sustituido, en donde cicloalquilo y cicloalquilo sustituido se definen anteriormente.

“Actividad biológica” tal como se usa en el presente documento se refiere a una concentración de inhibición cuando se somete a prueba en al menos uno de los ensayos explicados resumidamente en cualquiera de los ejemplos 12-14 y tal como se define en al menos un ejemplo del mismo.

- 10 Tal como se usa en el presente documento, el término “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a las sales de metal alcalino o ácido no tóxicas de los compuestos de fórmula (Id) y (Ie). Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de fórmula (Id) o (Ie), o haciendo reaccionar por separado las funciones de base o ácido con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado, respectivamente. Las sales representativas incluyen, pero no se limitan a, las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemi-sulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Se obtienen de ese modo productos dispersables o solubles en agua o aceite.

- 25 Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido succínico y ácido cítrico. Pueden prepararse sales de adición básicas *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de fórmula (Id) y (Ie), o por separado haciendo reaccionar restos ácido carboxílico con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable o con amoníaco, o una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, cationes basados en los metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como cationes amonio, amonio cuaternario y amina, incluyendo, pero sin limitarse a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

- 40 Tal como se usa en el presente documento, el término “éster farmacéuticamente aceptable” se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen los que se descomponen en el cuerpo humano dejando el compuesto original, una sal del mismo o un metabolito farmacéuticamente activo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanóico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

- 45 El término “profármaco farmacéuticamente aceptable” tal como se usa en el presente documento se refiere a los profármacos de los compuestos de la presente invención que, dentro del alcance del criterio médico sensato, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares, acordes con una razón de beneficio/riesgo razonable, y eficaces para su uso previsto, así como las formas zwitteriónicas, cuando sea posible, de los compuestos de la invención. El término “profármaco” se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* produciendo el compuesto original o un metabolito farmacéuticamente activo de la fórmula anterior, por ejemplo mediante hidrólisis en sangre. Se proporciona una discusión en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987.

- 55 Tal como se usa en el presente documento “agentes anticancerígenos” o “agente para el tratamiento de cáncer” se refiere a agentes que incluyen, a modo de ejemplo sólo, agentes que inducen apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, ribozimas); polipéptidos (por ejemplo, enzimas); fármacos; miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales

conjugados con fármacos anticancerígenos, toxinas y/o radionúclidos; modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo interferones e interleucinas, etc.); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyético; agentes que inducen diferenciación de células tumorales (por ejemplo ácido *trans*-retinoico, etc.); reactivos de terapia génica; reactivos de terapia antisentido y nucleótidos; vacunas tumorales; inhibidores de la angiogénesis, y similares. Otros numerosos agentes están muy dentro del ámbito de un experto en la técnica.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros a los que se llega definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a ellos mismos no se pretende que se incluyan en el presente documento. En tales casos, el número máximo de tales sustituyentes es de tres. Por ejemplo, sustituciones en serie de grupos arilo sustituido con otros dos grupos arilo sustituido se limitan a -aril sustituido-(aril sustituido)-arilo sustituido.

De manera similar, se entiende que las definiciones anteriores no pretenden incluir patrones de sustitución no permisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos fluoro o un grupo hidroxilo alfa con respecto a insaturación etenilica o acetilénica). Tales patrones de sustitución no permisibles los conoce bien el experto en la técnica.

Los compuestos de esta invención pueden presentar estereoisomerismo en virtud de la presencia de uno o más centros asimétricos o quirales en los compuestos. La presente invención contempla los diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos. La representación de los compuestos de fórmula (Id) y (Ie) incluye los estereoisómeros de los mismos a menos que la estereoquímica de un estereocentro particular se indique de otra forma. Algunos de los compuestos de la invención comprenden átomos de carbono sustituidos asimétricamente. Tales átomos de carbono sustituidos asimétricamente pueden dar como resultado los compuestos de la invención que comprenden mezclas de estereoisómeros en un átomo de carbono sustituido asimétricamente particular o un único estereoisómero. Como resultado, se incluyen en la presente invención mezclas racémicas, mezclas de diastereómeros, enantiómero individual, así como diastereómeros individuales de los compuestos de la invención. Los términos de configuración "S" y "R", tal como se usan en el presente documento, son tal como se definen por la IUPAC 1974 "RECOMMENDATIONS FOR SECTION E, FUNDAMENTAL STEREOCHEMISTRY", Pure Appl. Chem. 45:13-30, 1976. Pueden obtenerse enantiómeros deseados mediante síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales disponibles comercialmente mediante métodos bien conocidos en la técnica, o pueden obtenerse a partir de mezclas de los enantiómeros separando el enantiómero deseado usando técnicas conocidas.

Los compuestos de esta invención también pueden presentar isomerismo geométrico. Los isómeros geométricos incluyen las formas *cis* y *trans* de los compuestos de la invención que tienen restos alquenoil o alquilenilo. La presente invención comprende los isómeros geométricos individuales y estereoisómeros y mezclas de los mismos.

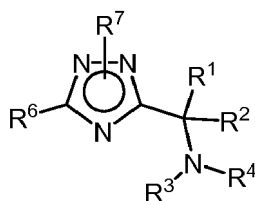
C. Preparación de compuestos

Los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de materiales de partida fácilmente disponibles usando los siguientes métodos y procedimientos generales. A menos que se indique lo contrario, los materiales de partida están disponibles comercialmente y se conocen bien en la técnica. Se apreciará que cuando se facilitan condiciones de procedimiento típicas o preferidas (es decir, temperaturas, tiempos de reacción, razones en moles de reactivos, disolventes, presiones), también pueden usarse otras condiciones de procedimiento a menos que se establezca lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactantes particulares o disolvente usado, pero tales condiciones puede determinarlas un experto en la técnica mediante procedimientos de optimización de rutina.

Adicionalmente, tal como resultará evidente para los expertos en la técnica, pueden ser necesarios grupos protectores convencionales para impedir que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. Se conocen bien en la técnica grupos protectores adecuados para diversos grupos funcionales así como condiciones adecuadas para proteger y desproteger grupos funcionales particulares. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, segunda edición, Wiley, Nueva York, 1991, y referencias citadas en el mismo.

Además, los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros quirales. Por consiguiente, si se desea, tales compuestos pueden prepararse o aislarse como estereoisómeros puros, es decir, como enantiómeros o diastereómeros individuales, o como mezclas enriquecidas en estereoisómeros. Todos de tales estereoisómeros (y mezclas enriquecidas) se incluyen dentro del alcance de esta invención, a menos que se indique lo contrario. Pueden prepararse estereoisómeros puros (o mezclas enriquecidas) usando, por ejemplo, materiales de partida ópticamente activos o reactivos estereoselectivos bien conocidos en la técnica. Alternativamente, pueden separarse mezclas racémicas de tales compuestos usando, por ejemplo, cromatografía en columna quiral, agentes de resolución quirales, y similares.

Se describe en el presente documento un método para preparar un compuesto de fórmula (I) en la que X es N:



R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo y alquilo sustituido;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alquilo sustituido;

- 5 R³ se selecciona del grupo que consiste en -L¹-A¹, en el que L¹ se selecciona del grupo que consiste en -C(O)-, -C(S)-, -S(O)- y -S(O)₂- y A¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido y NR⁸R⁹;

R⁴ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, y alquinilo sustituido;

- 10 o R³ y R⁴ junto con los átomos unidos respectivamente a los mismos se unen para formar un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido de cinco a siete miembros en donde opcionalmente un átomo de anillo adicional se selecciona del grupo que consiste en O, S o NR¹¹;

R⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, alquilo y alquilo sustituido;

- 15 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, todos los cuales pueden estar sustituidos opcionalmente con -(R¹⁰)_m en donde R¹⁰ es tal como se define en el presente documento, m es 1, 2, 3 ó 4, y cada R¹⁰ puede ser igual o diferente cuando m es 2, 3 ó 4;

R⁷ es -L²-A² en el que L² es alquilenos C₁-C₅ y A² se selecciona del grupo que consiste en arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido, siempre que R⁷ no esté unido a X;

- 20 R⁸ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R⁹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido;

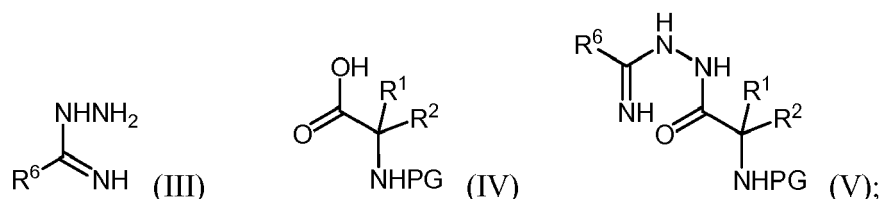
o R⁸ y R⁹ junto con el átomo de nitrógeno colgante a los mismos se unen para formar un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido;

- 25 R¹⁰ se selecciona del grupo que consiste en ciano, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, -CF₃, alcoxilo, alcoxilo sustituido, halo e hidroxilo; y

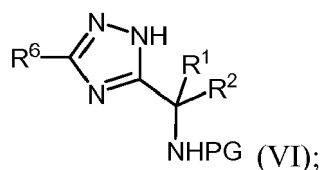
R¹¹ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, -SO₂-alquilo y -SO₂-alquilo sustituido.

Este método comprende:

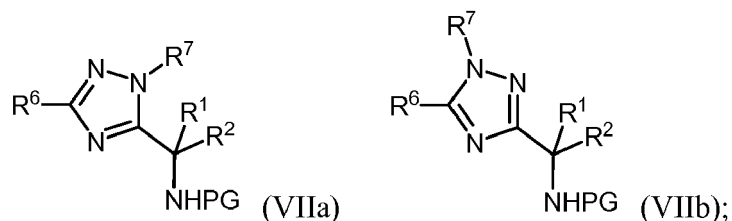
- 30 a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) con un compuesto de fórmula (IV) en condiciones de acilación para formar un compuesto de fórmula (V) en donde R¹, R² y R⁶ se definen anteriormente y PG es un grupo protector de nitrógeno



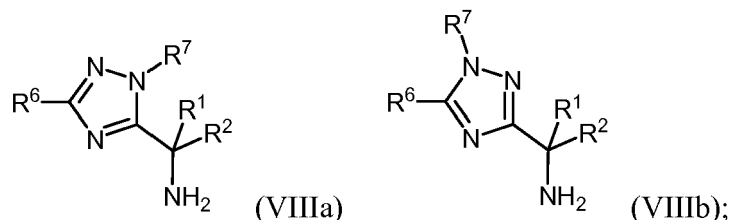
- b) calentar un compuesto de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI)



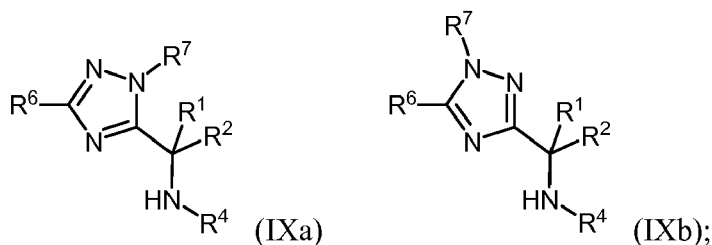
c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con R^7-X^7 para formar un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb), en donde R^7 se define anteriormente y X^7 es un grupo saliente



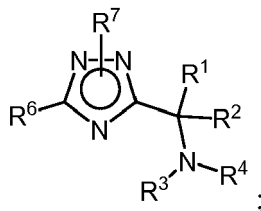
5 d) exponer un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) a condiciones de desprotección para eliminar el grupo protector PG para formar (VIIIa) o (VIIIb)



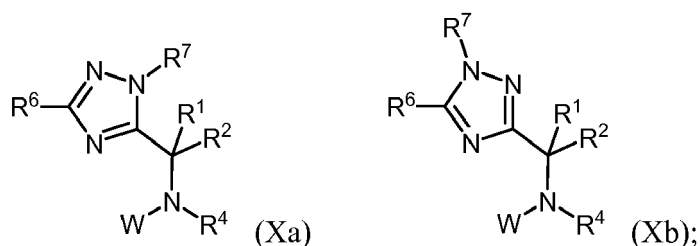
10 e) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) con R^4-X^4 en condiciones de acoplamiento o con R^{4a} CHO en condiciones de aminación reductora en el que R^4 se define anteriormente y $R^{4a}CH_2-$ es R^4 y X^4 es un grupo saliente para formar un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb)



f) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) con R^3-X^3 en condiciones de acoplamiento en el que R^3 se define anteriormente y X^3 es un grupo saliente para formar un compuesto de fórmula (I) en donde X es N



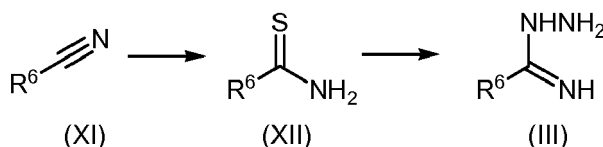
15 g) opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) en un compuesto de fórmula (Xa) o (Xb) en donde W es $-C(Y)-X^3$ en donde X^3 es un grupo saliente e Y es =O o =S, y hacer reaccionar el compuesto en donde W es $-C(Y)-X^3$ con HNR^8R^9 para formar un compuesto de fórmula (I) en donde R^3 es $-C(Y)NR^8R^9$



y

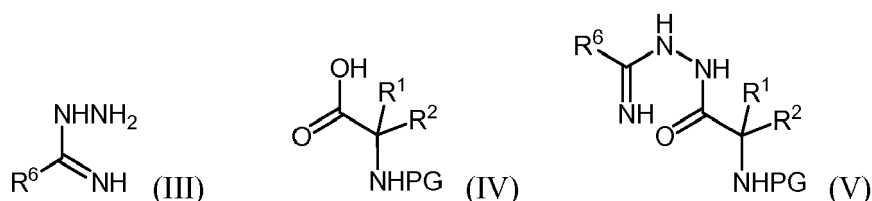
h) opcionalmente convertir un compuesto de fórmula (I) en donde X es N es un éster, profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En una versión, el compuesto de fórmula (III) se prepara haciendo reaccionar nitrilo (XI) en donde R⁶ se define anteriormente con un sulfuro y una base orgánica para formar tioamida (XII).

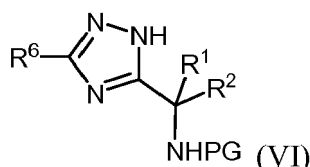


- 10 Los sulfuros adecuados incluyen (NH₄)₂S y las aminas adecuadas incluyen trietilamina y/o piridina. Entonces se hace reaccionar la tioamida (XII) con de uno a dos equivalentes de hidrazina en un disolvente polar tal como etanol para dar (III). Un ejemplo de este procedimiento en donde R⁶ es 2,5-difluorobenzonitrilo se muestra en la etapa A del ejemplo 1.

En otra versión se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (V) haciendo reaccionar (III) con (IV) en condiciones de acilación.



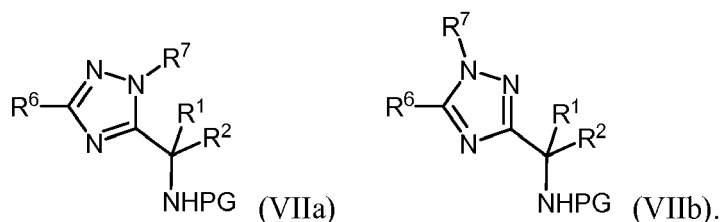
- 15 Tales condiciones incluyen convertir (IV) en un anhídrido mixto tal como mediante reacción o (IV) con un cloroformiato de alquilo tal como cloroformiato de etilo y tratar el anhídrido resultante con hidrazida (III) para formar (V). En algunos aspectos, el grupo protector de amina es t-butoxicarboniloxilo (Boc). Un ejemplo de este procedimiento para formar (V) en donde R⁶ es 2,5-difluorobenzonitrilo, PG es Boc, R¹ es t-butilo y R² es hidrógeno se muestra en la etapa B del ejemplo 1.
- 20 En una versión se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (VI) calentando (V) en un disolvente que tiene un punto de ebullición de más de 100°C tal como xileno.



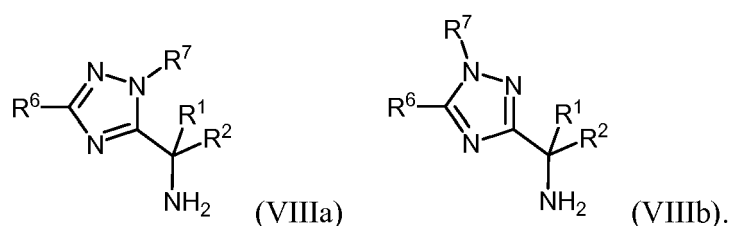
Normalmente, (V) se calienta en xilenos hasta aproximadamente 150°C y se emplea una trampa de Dean Stark para eliminar el producto secundario de agua en ebullición inferior.

- 25 En una versión, se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb). Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VI) con R⁷-X⁷ en donde R⁷ se define anteriormente y X⁷ es un grupo saliente. En algunos aspectos, R⁷ es bencilo. En otros aspectos, X⁷ es un halógeno. En todavía otros aspectos R⁷-X⁷ es bromuro de bencilo. La reacción puede llevarse a cabo en condiciones de alquilación. Tales condiciones incluyen el uso de un disolvente polar tal como dimetilformamida y una base tal como Cs₂CO₃. La reacción puede conducir a

una mezcla de (VIIa) y (VIIb) y cada uno puede asilarse individualmente mediante cromatografía en esta fase o en una fase posterior cuando se emplean estos compuestos como materiales de partida. Un ejemplo de la formación de (VIIa) y (VIIb) cuando R^7 es bencilo se muestra en la etapa E del ejemplo 1

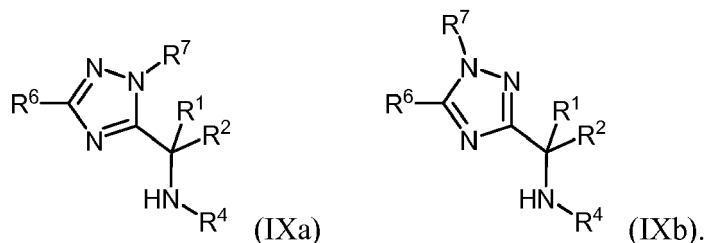


- 5 En una versión se proporciona un compuesto intermedio de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) en donde R^1 , R^2 , R^6 y R^7 son tal como se definen para la fórmula (I):



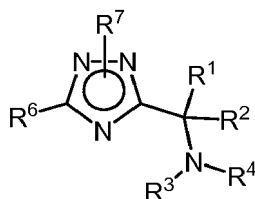
- 10 En otra versión, se proporciona un método de preparación de un compuesto intermedio de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) exponiendo un compuesto de fórmula (VIIa) o (VIIb) a condiciones de desprotección. En un aspecto, cuando PG es Boc, el grupo protector se elimina mediante exposición a condiciones ácidas tal como tratamiento con ácido trifluoroacético. Un ejemplo de esta desprotección se muestra en la etapa F del ejemplo 1.

En otra versión, se proporciona un método para preparar un compuesto intermedio de fórmula (IXa) o (IXb):



- 15 Se hace reaccionar un compuesto de fórmula (VIIIa) o (VIIIb) con R^4-X^4 en donde X^4 es un grupo saliente tal como un átomo de halógeno, o con $R^{4a}CHO$ en condiciones de aminación reductora en donde R^4 y R^{4a} se definen anteriormente para formar un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb). Las condiciones de aminación reductora adecuadas incluyen el tratamiento de una disolución que contiene (VIIIa) y (VIIIb) con un ácido débil para efectuar la formación de imina seguido por la adición de un agente reductor. En algunos aspectos el ácido es un ácido orgánico tal como ácido canforsulfónico o un ácido mineral tal como ácido acético, y el agente reductor es un borohidruro tal como triacetoxiborohidruro.
- 20

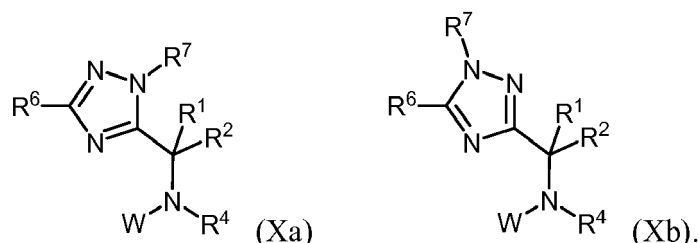
En otra versión, se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (I) en donde X es N



- 25 haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) en condiciones de acoplamiento adecuadas con R^3-X^3 en el que R^3 se define anteriormente y X^3 es un grupo saliente tal como un átomo de halógeno. En algunos aspectos R^3-X^3 es un haluro de acilo y la reacción se realiza en presencia de una base orgánica tal como trietilamina.

Pueden prepararse opcionalmente compuestos de fórmula (I) en donde X es N convirtiendo un compuesto de fórmula (IXa) o (IXb) en un compuesto de fórmula (Xa) o (Xb) en donde W es $-C(Y)-X^3$ en donde X^3 es un grupo saliente e Y es $=O$ o $=S$. En un ejemplo, (IXa) o (IXb) se hace reaccionar con trifosgeno para formar (Xa) o (Xb) en donde W es $-C(O)-Cl$. El producto intermedio resultante se hace reaccionar entonces con HNR^8R^9 para formar el compuesto de urea de fórmula (I) en donde R^3 es $-C(O)NR^8R^9$.

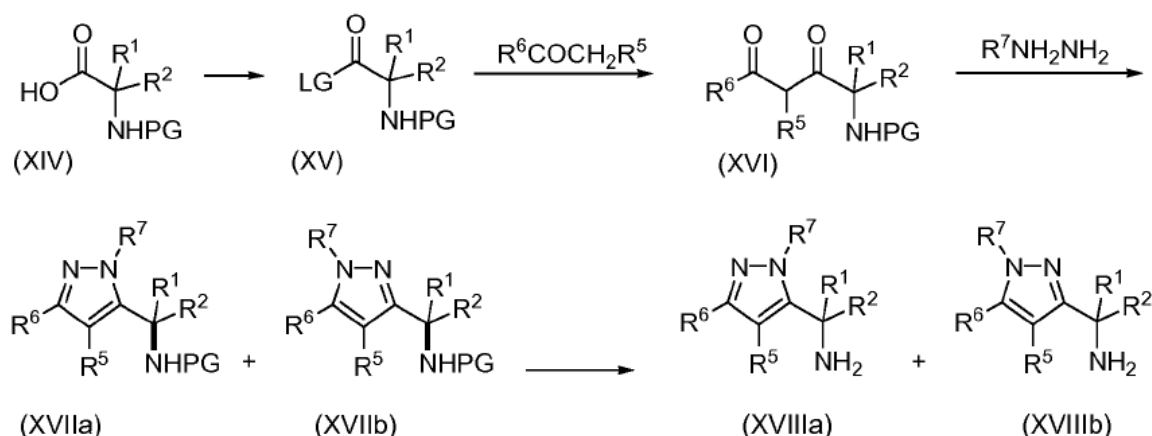
5



Modificaciones adicionales en (Xa) y (Xb) para formar compuestos de fórmula (I) en donde W y R^4 se unen entre sí para formar un anillo de heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido resultarán evidentes para un experto en la técnica. Un ejemplo de tales modificaciones se muestra en el ejemplo 5.

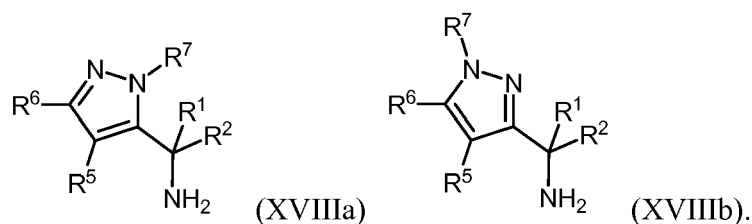
- 10 En otra versión, se proporciona un método para preparar un compuesto de fórmula (I) en donde X es CR^5 tal como se muestra en el esquema 1, en donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 y R^7 se definen anteriormente y PG es un grupo protector de nitrógeno.

Esquema 1



- 15 El ácido (XIV) se convierte en (XV) en donde LG es un grupo saliente adecuado tal como halo o imidazol, el último de los cuales puede prepararse, por ejemplo, mediante reacción de (XIV) con un reactivo de acoplamiento tal como carbonildiimidazol. El tratamiento de la cetona $R^6COCH_2R^5$ con una base orgánica tal como hexametildisilazida de litio para formar el enolato correspondiente seguido por la reacción con (XV) proporciona el compuesto de beta-ceto (XVI). El compuesto (XVI) se trata entonces con azida $R^7NH_2NH_2$ para formar pirazoles (XVII) y (XVIIb).
 20 Alternativamente, (XVI) se trata con hidrazina para formar los pirazoles en donde el átomo de nitrógeno no está sustituido, seguido por alquilación con un compuesto R^7 adecuado para formar (XVII) y (XVIIb) tal como se describió anteriormente para la síntesis de los compuestos (VIIa) y (VIIb). La desprotección de (XVIIa) y (XVIIb) proporciona las correspondientes aminas (XVIIIa) y (XVIIIb). Los compuestos intermedios (XVIIIa) y (XVIIIb) pueden funcionalizarse adicionalmente según los procedimientos descritos anteriormente y en los ejemplos para los
 25 compuestos de fórmula (VIIIa) o (VIIIb).

En una versión, se proporciona un compuesto intermedio de fórmula (XVIIIa) y (XVIIIb) en donde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 y R^7 son tal como se definen para la fórmula (I):



En otra versión, se proporciona un método para preparar una base libre de un compuesto de fórmula (Id) o (Ie) que comprende hacer reaccionar una sal de adición de ácido del compuesto con una base para formar la correspondiente base libre.

- 5 En otra versión, se proporciona un método para preparar una sal de un compuesto de fórmula (Id) o (Ie) que comprende:

a) hacer reaccionar una base libre de un compuesto de fórmula (Id) o (Ie) con un ácido para dar una sal de adición de ácido; o

b) convertir una sal de un compuesto de fórmula (Id) o (Ie) en otra sal de un compuesto de fórmula (Id) o (Ie).

10 D. Formulaciones farmacéuticas

Cuando se emplean como productos farmacéuticos, los compuestos de la invención en cuestión se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden administrarse mediante una variedad de vías incluyendo oral, parenteral, transdérmica, tópica, rectal e intranasal. Estos compuestos son eficaces, por ejemplo, como composiciones tanto inyectables como orales. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden al menos un compuesto activo.

Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como principio activo, uno o más de los compuestos de la invención en cuestión anteriores asociados con portadores farmacéuticamente aceptables. En la preparación de las composiciones de esta invención, el principio activo se mezcla habitualmente con un excipiente, se diluye mediante un excipiente o se encierra dentro de un portador tal que puede estar en forma de una cápsula, sobre, papel u otro recipiente. El excipiente empleado es normalmente un excipiente adecuado para su administración a sujetos humanos u otros mamíferos. Cuando el excipiente sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como vehículo, portador o medio para el principio activo. Por tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, pastillas, polvos, pastillas para chupar, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), pomadas que contienen, por ejemplo, hasta el 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles.

En la preparación de una formulación, puede ser necesario moler el compuesto activo para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinar con los otros componentes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, se muele habitualmente hasta un tamaño de partícula de menos de 200 de malla. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se ajusta normalmente mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 de malla.

Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua estéril, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes aromatizantes. Las composiciones de la invención pueden formularse de modo que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retrasada del principio activo tras la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

La cantidad del componente activo, que es el compuesto según la invención en cuestión, en la composición farmacéutica y la forma de dosificación unitaria del mismo pueden variarse o ajustarse ampliamente dependiendo de la aplicación particular, la potencia del compuesto particular y la concentración deseada.

Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 500 mg, habitualmente de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg, ocasionalmente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 mg, del principio activo.

El término "formas de dosificación unitarias" se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado. Preferiblemente, el compuesto de la invención en cuestión anterior se emplea a no más de aproximadamente el 20 por ciento en peso de la composición farmacéutica, más preferiblemente no más de aproximadamente el 15 por ciento en peso, siendo el resto el/los portador(es) farmacéuticamente inerte(s).

El compuesto activo es eficaz a lo largo de un amplio intervalo de dosificación y se administra generalmente en una cantidad farmacéutica o terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad del compuesto administrada realmente la determinará un médico, en vista de las circunstancias relevantes, incluyendo el estado que va a tratarse, la gravedad del estado que está tratándose, la vía de administración elegida, el compuesto real administrado, la edad, el peso y la respuesta del paciente individual, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

En uso terapéutico para tratar o combatir el cáncer en mamíferos, los compuestos o las composiciones farmacéuticas de los mismos se administrarán por cualquier vía apropiada, tal como por vía oral, por vía tópica, por vía transdérmica y/o por vía parenteral a una dosificación para obtener y mantener una concentración, es decir, una cantidad, o nivel en sangre de componente activo en el mamífero que está sometiéndose a tratamiento que será terapéuticamente eficaz. Generalmente, tal cantidad terapéuticamente eficaz de dosificación de componente activo (es decir, una dosificación eficaz) estará en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100, más preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal/día.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principio activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, quiere decirse que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición de modo que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, pastillas y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen, por ejemplo, desde 0,1 hasta aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención.

Los comprimidos o las pastillas de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra forma para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la pastilla puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envuelta sobre el primero. Los dos componentes pueden separarse mediante una capa entérica que sirve para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o que tenga una liberación retrasada. Puede usarse una variedad de materiales para tales capas o recubrimientos entéricos, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que pueden incorporarse las composiciones novedosas de la presente invención para su administración por vía oral o mediante inyección incluyen disoluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen disoluciones y suspensiones en disolventes farmacéuticamente aceptables, acuosos u orgánicos, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables tal como se describió anteriormente. Preferiblemente las composiciones se administran por la vía respiratoria oral o nasal para lograr un efecto local o sistémico. Las composiciones en preferiblemente disolventes farmacéuticamente aceptables pueden nebulizarse mediante el uso de gases inertes. Las disoluciones nebulizadas pueden inhalarse directamente del dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede acoplarse a una mascarilla, o máquina respiratoria de presión positiva intermitente. Pueden administrarse composiciones en disolución, suspensión o en polvo, preferiblemente por vía oral o por vía nasal, a partir de dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

Los siguientes ejemplos de formulación ilustran composiciones farmacéuticas representativas de la presente invención.

Ejemplo de formulación 1

Se preparan cápsulas de gelatina duras que contienen los siguientes componentes:

Componente	Cantidad (mg/cápsula)
Principio activo	30,0
Almidón	305,0
Estearato de magnesio	5,0

Los componentes anteriores se mezclan y se llenan con ellos cápsulas de gelatina duras en cantidades de 340 mg.

Ejemplo de formulación 2

Se prepara una fórmula de comprimido usando los componentes a continuación:

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Principio activo	25,0
Celulosa, microcristalina	200,0
Dióxido de silicio coloidal	10,0
Ácido esteárico	5,0

Los componentes se combinan y se comprimen para formar comprimidos, pesando cada uno 240 mg.

5 Ejemplo de formulación 3

Se prepara una formulación de inhalador de polvo seco que contiene los siguientes componentes:

Componente	% en peso
Principio activo	5
Lactosa	95

El principio activo se mezcla con la lactosa y la mezcla se añade a un dispositivo de inhalación de polvo seco.

Ejemplo de formulación 4

Se preparan comprimidos, que contienen cada uno 30 mg de principio activo, tal como sigue

Componente	Cantidad (mg/comprimido)
Principio activo	30,0 mg
Almidón	45,0 mg
Celulosa microcristalina	35,0 mg
Polivinilpirrolidona (como disolución al 10% en agua estéril)	4,0 mg
Carboximetilalmidón de sodio	4,5 mg
Estearato de magnesio	0,5 mg
Talco	1,0 mg
Total	120 mg

10 El principio activo, el almidón y la celulosa se hacen pasar a través de un tamiz U.S. n.º 20 de malla y se mezclan

concienzudamente. Se mezcla la disolución de polivinilpirrolidona con los polvos resultantes, que entonces se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de 16 de malla. Los gránulos así producidos se secan a de 50°C a 60°C y se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de 16 de malla. El carboximetilalmidón de sodio, el estearato de magnesio y el talco, que se han hecho pasar previamente a través de un tamiz U.S. de n.º 30 de malla, se añaden entonces a los gránulos que, tras el mezclado, se comprimen en una máquina de comprimidos para producir comprimidos que pesan cada uno 120 mg.

Ejemplo de formulación 5

Se preparan cápsulas, que contienen cada una 40 mg de medicamento tal como sigue:

Componente	Cantidad (mg/cápsula)
Principio activo	40,0 mg
Almidón	109,0 mg
Estearato de magnesio	1,0 mg
Total	150,0 mg

El principio activo, el almidón y el estearato de magnesio se combinan, se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de n.º 20 de malla y se llenan con ellos cápsulas de gelatina duras en cantidades de 150 mg.

Ejemplo de formulación 6

Se preparan supositorios, que contienen cada uno 25 mg de principio activo tal como sigue:

Componente	Cantidad
Principio activo	25 mg
Glicéridos de ácidos grasos saturados hasta	2,000 mg

El principio activo se hace pasar a través de un tamiz U.S. de n.º 60 de malla y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados previamente fundidos usando el mínimo calor necesario. La mezcla se vierte entonces en un molde de supositorio de capacidad nominal de 2,0 g y se deja enfriar.

Ejemplo de formulación 7

Se preparan suspensiones, que contienen cada una 50 mg de medicamento por 5,0 ml de dosis tal como sigue:

Componente	Cantidad
Principio activo	50,0 mg
Goma xantana	4,0 mg
Carboximetilcelulosa de sodio (11%)/celulosa microcristalina (89%)	50,0 mg
Sacarosa	1,75 mg
Benzoato de sodio	10,0 mg
Aroma y color	q.v.
Agua purificada hasta	5,0 ml

El principio activo, la sacarosa y la goma xantana se combinan, se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de n.º 10 de malla, y entonces se mezclan con una disolución previamente preparada de la celulosa microcristalina y la carboximetilcelulosa de sodio en agua. El benzoato de sodio, el aroma y el color se diluyen con algo del agua y se añaden con agitación. Entonces se añade agua suficiente para producir el volumen requerido.

Ejemplo de formulación 8

Componente	Cantidad (mg/cápsula)
Principio activo	15,0 mg
Almidón	407,0 mg
Estearato de magnesio	3,0 mg
Total	425,0 mg

El principio activo, el almidón y el estearato de magnesio se combinan, se hacen pasar a través de un tamiz U.S. de n.º 20 de malla y se llenan con ellos cápsulas de gelatina duras en cantidades de 425,0 mg.

Ejemplo de formulación 9

- 5 Puede prepararse una formulación subcutánea tal como sigue:

Componente	Cantidad
Principio activo	5,0 mg
Aceite de maíz	1,0 ml

Ejemplo de formulación 10

Puede prepararse una formulación tópica tal como sigue:

Componente	Cantidad
Principio activo	1-10 g
Cera emulsionante	30 g
Parafina líquida	20 g
Parafina blanda blanca	hasta 100 g

- 10 La parafina blanda blanca se calienta hasta que se funde. La parafina líquida y la cera emulsionante se incorporan y se agitan hasta que se disuelven. Se añade el principio activo y se continúa agitando hasta que se dispersa. La mezcla se enfría entonces hasta que es sólida.

Ejemplo de formulación 11

Puede prepararse una formulación intravenosa tal como sigue:

Componente	Cantidad
Principio activo	250 mg
Solución salina isotónica	1000 ml

- 15 Otra formulación preferida empleada en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y el uso de parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos se conoce bien en la técnica. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense 5.023.252, concedida el 11 de junio de 1991. Tales parches pueden construirse para administración continua, pulsátil o a demanda de agentes farmacéuticos.

- 20 Frecuentemente, será deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el cerebro, o bien directamente o bien indirectamente. Las técnicas directas implican habitualmente la colocación de un catéter de

administración de fármacos en el sistema ventricular del huésped para sortear la barrera hematoencefálica. Un sistema de administración implantable de este tipo usado para el transporte de factores biológicos a regiones anatómicas específicas del cuerpo se describe en la patente estadounidense 5.011.472.

- 5 Las técnicas indirectas, que se prefieren generalmente, implican habitualmente formular las composiciones para proporcionar latenciación del fármaco mediante la conversión de fármacos hidrófilos en fármacos solubles en lípidos. La latenciación se logra generalmente a través del bloqueo de los grupos hidroxilo, carbonilo, sulfato y amina primaria presentes en el fármaco para hacer que el fármaco sea más soluble en lípidos y propenso al transporte a través de la barrera hematoencefálica. Alternativamente, la administración de fármacos hidrófilos puede potenciarse mediante infusión intraarterial de disoluciones hipertónicas que abren transitoriamente la barrera hematoencefálica.
- 10 Otras formulaciones adecuadas para su uso en la presente invención pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadelfia, PA, 17ª ed. (1985).

E. Dosificación y administración

- 15 Tal como se indicó anteriormente, los compuestos descritos en el presente documento son adecuados para su uso en una variedad de sistemas de administración de fármacos descritos anteriormente. Adicionalmente, con el fin de potenciar la semivida sérica *in vivo* del compuesto administrado, los compuestos pueden encapsularse, introducirse en la luz de liposomas, prepararse como coloide o pueden emplearse otras técnicas convencionales que proporcionan una semivida sérica prolongada de los compuestos. Una variedad de métodos están disponibles para preparar liposomas, tal como se describe en, por ejemplo, Szoka, *et al.*, patentes estadounidenses n.ºs 4.235.871, 4.501.728 y 4.837.028.

- 20 Los compuestos de la presente invención son útiles para inhibir o tratar un trastorno mediado, al menos en parte, por la actividad de KSP. En un aspecto, el trastorno que está mediado, al menos en parte, por KSP, es un trastorno proliferativo celular. El término "trastorno proliferativo celular" o "trastorno proliferativo de células" se refiere a enfermedades que incluyen, por ejemplo, cáncer, tumor, hiperplasia, reestenosis, hipertrofia cardíaca, trastorno inmunitario e inflamación. Los compuestos de fórmula (Id) o (Ie) de la presente invención, cuando se usan en
- 25 métodos de tratamiento de un ser humano o sujeto mamífero que necesita tal tratamiento, se administran al sujeto en una cantidad terapéuticamente eficaz, o bien solos o bien en combinación con otros agentes anticancerígenos.

- Los compuestos de la invención son útiles *in vitro* o *in vivo* en la inhibición del crecimiento de células cancerosas. El término "cáncer" se refiere a enfermedades cancerígenas incluyendo, por ejemplo, cáncer de pulmón y bronquios; de próstata; de mama; de páncreas; de colon y recto; de tiroides; de estómago; de hígado y conducto biliar
- 30 intrahepático; de riñón y pelvis renal; de vejiga urinaria; de cuerpo uterino; de cuello uterino; de ovario; mieloma múltiple; de esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; de cerebro; de cavidad bucal y faringe; de laringe; de intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma; y adenoma vellosa de colon.

- El cáncer también incluye tumores o neoplasias seleccionados del grupo que consiste en carcinomas, adenocarcinomas, sarcomas y tumores malignos hematológicos.
- 35

- Adicionalmente, el tipo de cáncer puede seleccionarse del grupo que consiste en crecimiento de tumores sólidos/tumores malignos, carcinoma de células mixoide y de células redondas, tumores avanzados localmente, carcinoma de tejidos blandos humano, metástasis de cáncer, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células escamosas de esófago, carcinoma bucal, linfoma de células T cutáneo, linfoma de Hodgkin, linfoma no
- 40 Hodgkin, cáncer de la corteza suprarrenal, tumores productores de ACTH, cánceres de células no pequeñas, cáncer de mama, cánceres gastrointestinales, cánceres urológicos, tumores malignos del tracto genital femenino, tumores malignos del tracto genital masculino, cáncer de cerebro, cánceres de huesos, cánceres de piel, cáncer de tiroides, retinoblastoma, neuroblastoma, efusión peritoneal, elusión pleural maligna, mesotelioma, tumores de Wilms, cáncer de vesícula biliar, neoplasias trofoblásticas, hemangiopericitoma y sarcoma de Kaposi.

- 45 Un compuesto o composición de esta invención puede administrarse a un mamífero por una vía adecuada, tal como por vía oral, por vía intravenosa, por vía parenteral, por vía transdérmica, por vía tópica, por vía rectal o por vía intranasal.

- Los mamíferos incluyen, por ejemplo, seres humanos y otros primates, animales domésticos o de compañía, tales como perros y gatos, animales de laboratorio, tales como ratas, ratones y conejos, y animales de granja, tales como
- 50 caballos, cerdos, oveja y ganado.

Los tumores o neoplasias incluyen crecimientos de células tisulares en los que la multiplicación de las células no está controlada y es progresiva. Algunos de tales crecimientos son benignos, pero otros se denominan "malignos" y pueden conducir a la muerte del organismo. Las neoplasias o "cánceres" malignos se distinguen de los benignos en

que, además de presentar proliferación celular agresiva, pueden invadir los tejidos circundantes y metastatizar. Además, las neoplasias malignas se caracterizan porque muestran una mayor pérdida de diferenciación (mayor “desdiferenciación”) y organización en relación unas con otras y con los tejidos circundantes. Esta propiedad se denomina “anaplasia.”

- 5 Pueden modificarse compuestos que tienen la actividad biológica deseada según sea necesario para proporcionar propiedades deseadas tales como propiedades farmacológicas mejoradas (por ejemplo, estabilidad *in vivo*, biodisponibilidad), o la capacidad para detectarse en aplicaciones de diagnóstico. La estabilidad puede someterse a ensayo de una variedad de modos tales como midiendo la semivida de los compuestos durante incubación con peptidasas o plasma o suero humano.
- 10 Para fines de diagnóstico, una amplia variedad de marcadores pueden unirse a los compuestos, que pueden proporcionar, directa o indirectamente, una señal detectable. Por tanto, los compuestos y/o las composiciones de la invención en cuestión pueden modificarse de una variedad de modos para una variedad de propósitos finales al tiempo que todavía retienen la actividad biológica. Además, pueden introducirse diversos sitios reactivos para la unión a partículas, sustratos sólidos, macromoléculas, y similares.
- 15 Pueden usarse compuestos marcados en una variedad de aplicaciones *in vivo* o *in vitro*. Puede emplearse una amplia variedad de marcadores, tales como radionúclidos (por ejemplo, radioisótopos emisores de radiación gamma tales como tecnecio-99 o indio-111), agentes que fluorescen (por ejemplo, fluoresceína), enzimas, sustratos enzimáticos, cofactores enzimáticos, inhibidores enzimáticos, compuestos quimioluminiscentes, compuestos bioluminiscentes, y similares. Los expertos habituales en la técnica conocerán otros marcadores adecuados para la unión a los complejos, o podrán determinarse usando tal experimentación de rutina. La unión de estos marcadores se logra usando técnicas convencionales comunes para los expertos habituales en la técnica.
- 20

Las composiciones farmacéuticas de la invención son adecuadas para su uso en una variedad de sistemas de administración de fármacos. Se encuentran formulaciones adecuadas para su uso en la presente invención en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Filadelfia, Pa., 17ª ed. (1985).

- 25 La cantidad administrada al paciente variará dependiendo de lo que se administre, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente la progresión o los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como “dosis terapéuticamente eficaz”. Las cantidades eficaces para este uso dependerán del estado patológico que está tratándose así como del criterio del médico encargado que depende de factores tales como la gravedad de la enfermedad, trastorno o estado, la edad, el peso y el estado general del paciente, y similares.
- 30

- Los compuestos administrados a un paciente están normalmente en forma de composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden esterilizarse mediante técnicas de esterilización convencionales, o pueden esterilizarse por filtración. Las disoluciones acuosas resultantes pueden envasarse para su uso tal como están, o liofilizarse, combinándose la preparación liofilizada con un portador acuoso estéril antes de su administración. El pH de las preparaciones de compuestos normalmente estará entre aproximadamente 3 y 11, más preferiblemente entre aproximadamente 5 y 9 y lo más preferiblemente entre aproximadamente 7 y 8. Se entenderá que el uso de algunos de los excipientes, portadores o estabilizadores anteriores dará como resultado la formación de sales farmacéuticas.
- 35
- 40

- La dosificación terapéutica de los compuestos y/o las composiciones de la presente invención variará según, por ejemplo, el uso particular para el que se prepara el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y el estado del paciente, y el criterio del médico encargado. Por ejemplo, para administración oral, la dosis estará normalmente en el intervalo de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal al día, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal al día. Como alternativa, para administración intravenosa, la dosis estará normalmente en el intervalo de aproximadamente 5 µg a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 500 µg a aproximadamente 5000 µg por kilogramo de peso corporal. Las vías de administración alternativas contempladas incluyen, pero no se limitan a, intranasal, transdérmica, inhalada, subcutánea e intramuscular. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas a partir de sistemas de prueba de modelo animal o *in vitro*.
- 45
- 50

- En general, los compuestos y/o las composiciones de la invención en cuestión se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que sirven para utilidades similares. La toxicidad y eficacia terapéutica de tales compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50%
- 55

de la población). La razón de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón DL_{50}/DE_{50} . Se prefieren compuestos que presentan índices terapéuticos grandes.

Los datos obtenidos a partir de los ensayos de cultivo celular y estudios con animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en seres humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. Para cualquier compuesto y/o composición usado en el método de la invención, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular. Puede formularse una dosis en modelos animales para lograr un intervalo de concentración en plasma circulante que incluye la CI_{50} (la concentración del compuesto de prueba que logra la mitad de la inhibición máxima de la actividad) tal como se determina en cultivo celular. Tal información puede usarse para determinar de manera más precisa dosis útiles en seres humanos. Los niveles en plasma pueden medirse, por ejemplo, mediante cromatografía de líquidos de alta resolución.

Los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos se ofrecen para ilustrar esta invención y no debe interpretarse en ningún modo que limitan el alcance de esta invención.

Ejemplos

En referencia a los ejemplos que siguen, se sintetizaron compuestos de la presente invención usando los métodos descritos en el presente documento, u otros métodos, que se conocen bien en la técnica. Se entiende que compuestos no preparados ni analizados pueden prepararse o analizarse usando los métodos descritos en el presente documento, u otros métodos, que se conocen bien en la técnica.

Los compuestos y/o productos intermedios se caracterizaron mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) usando un sistema de cromatografía Millennium de Waters con un módulo de separación 2690 (Milford, MA). Las columnas analíticas fueron Alltima C-18 de fase inversa, 4,6 x 250 mm de Alltech (Deerfield, IL). Se usó una elución en gradiente, comenzando normalmente con el 5% de acetonitrilo/el 95% de agua y progresando hasta el 100% de acetonitrilo a lo largo de un periodo de 40 minutos. Todos los disolventes contenían el 0,1% de ácido trifluoroacético (TFA). Se detectaron los compuestos mediante absorción de luz ultravioleta (UV) a o bien 220 o bien 254 nm. Los disolventes de HPLC eran de Burdick y Jackson (Muskegan, MI), o Fisher Scientific (Pittsburgh, PA). En algunos casos, se evaluó la pureza mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando placas de gel de sílice con soporte de vidrio o plástico, tales como, por ejemplo, láminas flexibles de gel de sílice 1B2-F Baker-Flex. Se detectaron fácilmente los resultados de la CCF visualmente bajo luz ultravioleta, o empleando vapor de yodo bien conocido y otras diversas técnicas de tinción.

Se realizó el análisis de espectrometría de masas en uno de dos instrumentos de CL/EM: un sistema de Waters (HPLC Alliance HT y un espectrómetro de masas Micromass ZQ; columna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema de disolvente: el 5-95% (o el 35-95%, o el 65-95% o el 95-95%) de acetonitrilo en agua con el 0,05% de TFA; velocidad de flujo 0,8 ml/min; intervalo de peso molecular 500-1500; voltaje de cono 20 V; temperatura de la columna 40°C) o un sistema de Hewlett Packard (HPLC serie 1100; columna: Eclipse XDB-C18, 2,1 x 50 mm; sistema de disolvente: el 1-95% de acetonitrilo en agua con el 0,05% de TFA; velocidad de flujo 0,4 ml/min; intervalo de peso molecular 150-850; voltaje de cono 50 V; temperatura de la columna 30°C). Se notificaron todas las masas como las de los iones originales protonados.

Se realiza el análisis de CG/EM en un instrumento de Hewlett Packard (cromatógrafo de gases serie HP6890 con un detector selectivo de masa 5973; volumen de inyector: 1 ml; temperatura inicial de la columna: 50°C; temperatura final de la columna: 250°C; tiempo de aumento: 20 minutos; velocidad de flujo de gas: 1 ml/min; columna: fenilmetilsiloxano al 5%, modelo n.º HP 190915-443, dimensiones: 30,0 m x 25 m x 0,25 m).

Se realizó el análisis de resonancia magnética nuclear (RMN) en algunos de los compuestos con un RMN Varian 300 MHz (Palo Alto, CA). La referencia espectral fue o bien TMS o bien el desplazamiento químico conocido del disolvente. Se ejecutaron algunas muestras de compuestos a temperaturas elevadas (por ejemplo, 75°C) para promover un aumento de la solubilidad de la muestra.

Se evalúa la pureza de algunos de los compuestos de la invención mediante análisis elemental (Desert Analytics, Tucson, AZ).

Se determinan los puntos de fusión en un aparato Mel-Temp de Laboratory Devices (Holliston, MA).

Se llevaron a cabo separaciones preparativas usando un sistema de cromatografía Flash 40 y KP-Sil, 60A (Biotage, Charlottesville, VA), o mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando material de empaquetamiento de gel de sílice (230-400 de malla), o mediante HPLC usando una columna de fase inversa C-18. Disolventes típicos

empleados para el sistema Flash 40 Biotage y cromatografía en columna ultrarrápida fueron diclorometano, metanol, EtOAc, hexano, acetona, hidroxiamina acuosa y trietilamina. Disolventes típicos empleados para la HPLC de fase inversa fueron concentraciones variables de acetonitrilo y agua con el 0,1% de ácido trifluoroacético.

5 A menos que se establezca otra cosa, todas las temperaturas son en grados Celsius. Además, en estos ejemplos y en otras partes, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

AcOH = ácido acético

ac. = acuoso

ATP = adenosina trifosfato

Boc = terc-butiloxycarbonilo

10 BSA = albúmina sérica bovina

CAM = molibdato cérico amónico

DCM = diclorometano

DIAD = azodicarboxilato de diisopropilo

DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio

15 DIEA = diisopropiletilamina

DIPEA = diisopropiletilamina

DMAp = dimetilaminopiridina

DMF = dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

20 DTT = ditioneitol

eq. = equivalentes

Et₂O = dietil éter

Et₃N = trietilamina

EtOAc = acetato de etilo

25 EtOH = etanol

g = gramo

h = hora

HPLC = cromatografía de líquidos de alta resolución

l = litro

30 CL/EM = cromatografía de líquidos / espectroscopía de masas

M = molar

m = metro

m/z = razón masa/carga

MeNH₂ = metilamina

mg = miligramo

min = minuto

5 ml = mililitro

mm = milímetro

mM = milimolar

mmol = milimol

mol = mol

10 N = normal

nm = nanómetro

nM = nanomolar

RMN = resonancia magnética nuclear

PPH₃ = trifenilfosfina

15 PhCF₃ = trifluorometilbenceno

psi = libras por pulgada cuadrada

TA = temperatura ambiente

sat. = saturado

TEA = trietilamina

20 THF = tetrahidrofurano

TFA = ácido trifluoroacético

CCF = cromatografía en capa fina

TMS = trimetilsililo

TMSCl = cloruro de trimetilsililo

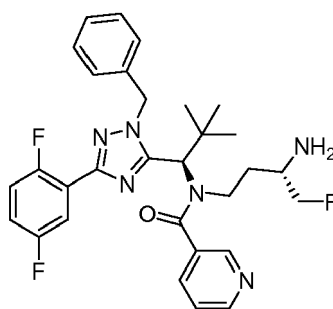
25 µg = microgramo

µl = microlitro

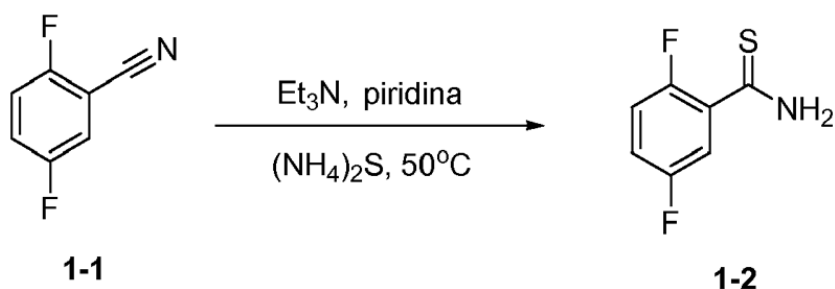
µM = micromolar

Ejemplo 1

30 N-((S)-3-Amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil) nicotinamida

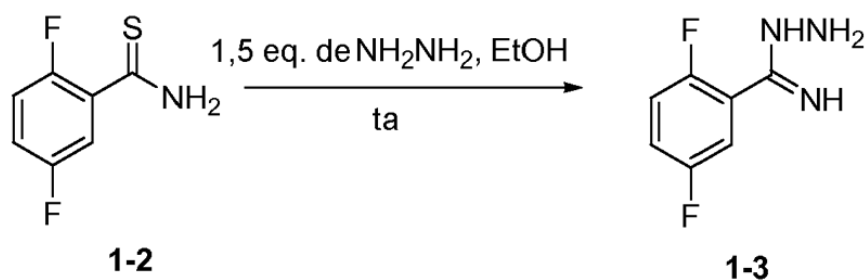


Etapa A: Síntesis de tioamida:



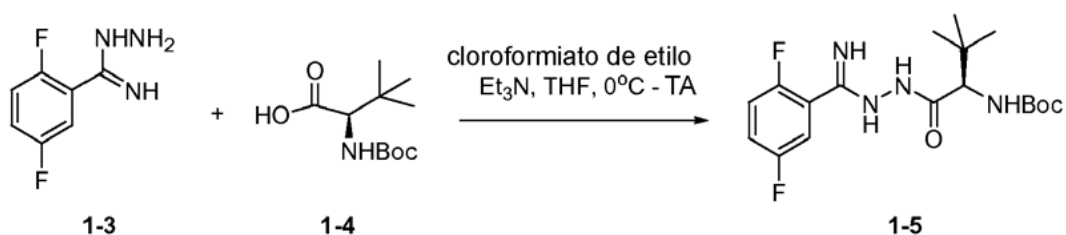
Se trató una disolución con agitación del benzonitrilo apropiado, por ejemplo, 2,5-difluorobenzonitrilo (1-1), (15 mmol) en piridina (10 ml) con sulfuro (disolución al 20% en peso en agua, 16,5 mmol) y trietilamina (16,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 5 h hasta que se completó la reacción. Tras enfriar hasta TA, se diluyó la mezcla con agua fría. Se extrajo con EtOAc, y se separaron las fases orgánicas, luego se lavaron con H₂O (x3), salmuera sat. (x3), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto en bruto. Purificación sobre columna de gel de sílice (acetato de etilo al 20%/hexano) para proporcionar la tio-amida como un sólido amarillo, 1-2 (rendimiento del 88,5%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,12 (m, 2 H), 7,90 (a, 2 H), 8,08 (m, 1 H).

Etapa B: Formación de hidrazida:



A una disolución con agitación de tio-amida 1-2, (5,0 mmol) en EtOH (5 ml) se le añadió hidrazina (7,5 mmol). Tras agitar a TA durante 30 min, la reacción era completa mediante CL-EM y precipitó un sólido blanco. Se filtró el precipitado y se lavó con hexano para proporcionar la hidrazida 1-3 (rendimiento del 94%).

Etapa C: Acilación de hidrazida:



Se convirtió la N-Boc-D-*tert*-butilglicina 1-3 (2 mmol) en un anhídrido mixto añadiendo cloroformiato de etilo (2,4 mmol), Et₃N (3 mmol) en THF seco a de -5°C a 0°C. Se agitó la mezcla a -5°C durante 30 min. Se separó por

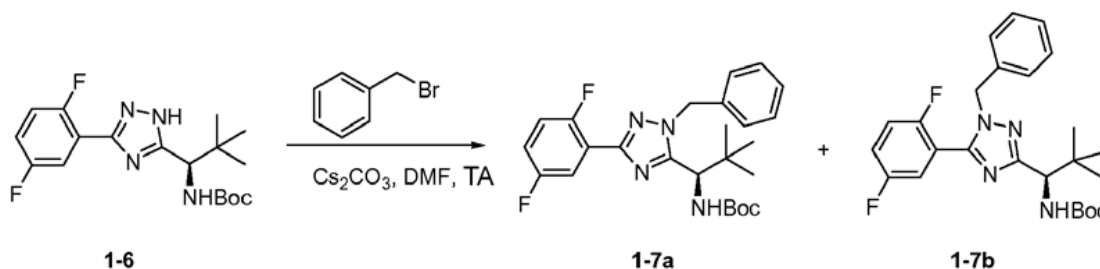
filtración el sólido resultante. Se añadió THF seco adicional para lavar el precipitado. Se añadió la disolución de reacción resultante a una disolución en THF de hidrazida (1-3, 2 mmol) a -5°C. Entonces se agitó la reacción y se calentó gradualmente hasta TA durante la noche. Una vez que se completó la reacción, se repartió la mezcla entre EtOAc y H₂O. Se separó la fase orgánica y se lavó con H₂O (x3), salmuera sat. (x3), luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para dar el producto en bruto, que se purificó sobre columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) para proporcionar 1-5. (Rendimiento del 67%).

Etapa D: Formación de fenil-triazol:



Se disolvió el compuesto 1-5 (2,86 mmol) en xilenos (5,7 ml). Se añadió una trampa de Dean-Stark y se calentó la reacción hasta 150°C. Una vez que se completó la reacción, se permitió que la mezcla se enfriase hasta TA, luego se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. Se separaron las fases orgánicas, luego se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (x2), H₂O (x3), salmuera sat. (x3), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el feniltriazol 6, que era lo suficientemente puro como para usarse directamente en la siguiente etapa.

Etapa E: Bencilación del feniltriazol:

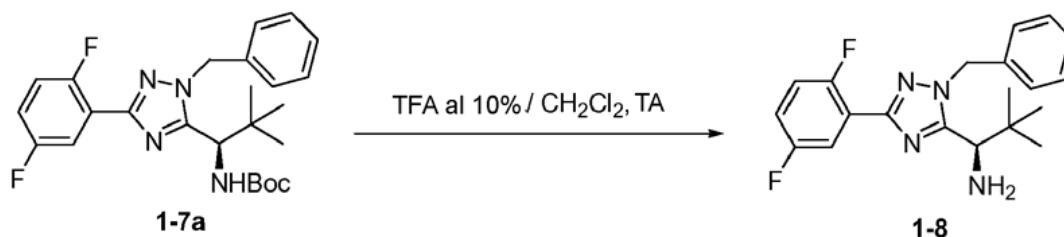


A una disolución/suspensión con agitación de triazol (2,0 mmol) y Cs₂CO₃ (4,0 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió el agente de bencilación, por ejemplo, bromuro de bencilo (2,2 mmol). Una vez que se completó la reacción, se repartió la mezcla entre EtOAc y H₂O. Se separó la fase orgánica y se lavó con H₂O (x3), salmuera sat. (x3), luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para dar las mezclas de feniltriazol bencilado en bruto. Se separaron los regioisómeros 1-7a y 1-7b sobre columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se verificó el resultado regioquímico mediante experimentos de ¹H-RMN nOe.

1-7a: Cristales, EM (*m/z*): 457,3 [MH⁺], ta = 4,00 min; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,78 (m, 1 H), 7,29 - 7,39 (m, 5 H), 7,00 - 7,18 (m, 2 H), 5,53 (s, 2 H), 5,20 (d, 2 H), 4,83 (d, 2 H, J = 9,9 Hz), 1,41 (s, 9 H), 0,91 (s, 9H).

1-7b: Aceite incoloro, EM (*m/z*): 457,3 [MH⁺], ta = 3,66 min; ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (m, 5 H), 7,15 (m, 2 H), 7,05 (m, 1 H), 5,45 (d, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 4,85 (d, 2 H), 1,43 (s, 9 H), 0,97 (s, 9H).

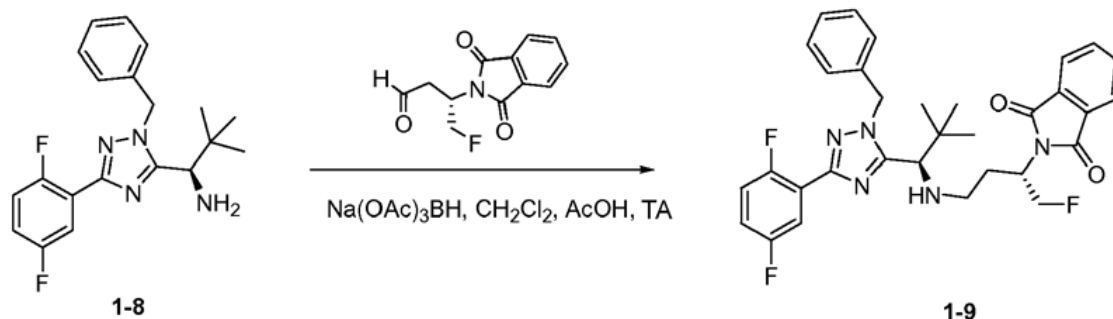
Etapa F: Desprotección para dar la amina libre:



Se trató la amina protegida con Boc (1,0 mmol) con TFA al 10% en CH₂Cl₂ (5 ml). Una vez completa la reacción, se concentró la reacción a vacío y luego se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. Se separaron las fases orgánicas, luego se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (x2), H₂O (x2), salmuera sat. (x2), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se

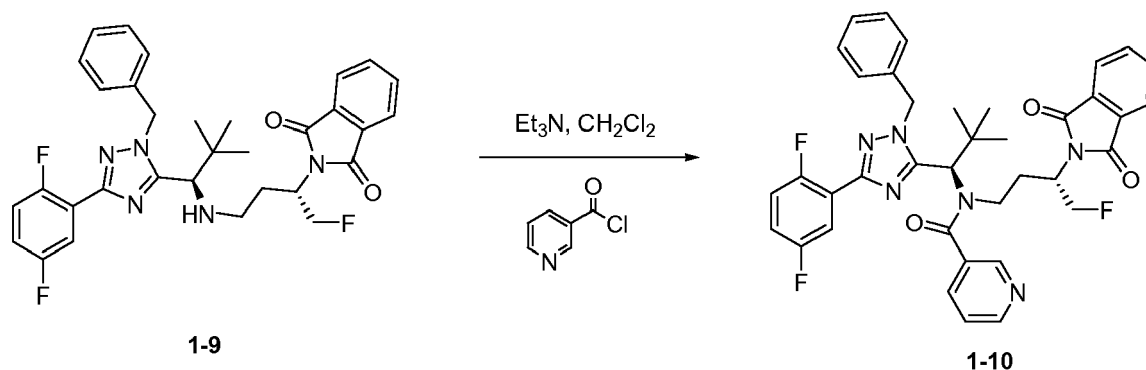
evaporaron a presión reducida para dar la feniltriazolamina libre que era lo suficientemente pura como para usarse directamente en la siguiente etapa.

Etapa G: Aminación reductora para instalar la cadena lateral:



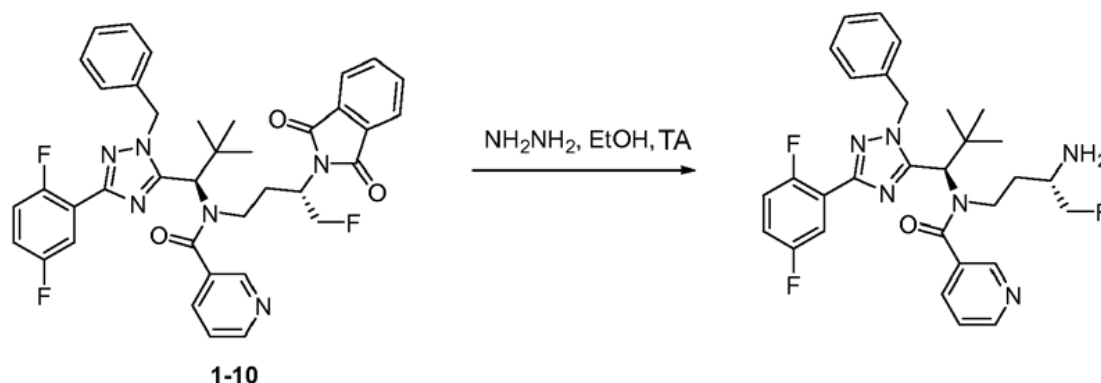
- 5 A una disolución con agitación de triazolamina (1,0 mmol) y aldehído apropiado, por ejemplo, (S)-3-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-4-fluorobutanal (1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (7 ml) se le añadió AcOH (1,0 mmol). Se permitió que la mezcla se agitase durante 5 min antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (1,10 mmol). Una vez que se completó la reacción, se concentró la mezcla a vacío, se repartió entre EtOAc y Na_2CO_3 ac. 2 M. Se separaron las fases orgánicas, luego se lavaron con Na_2CO_3 ac. 2 M (x2), H_2O (x2), salmuera sat. (x2), luego se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto que o bien se purificó mediante columna de gel de sílice, o bien más habitualmente era lo suficientemente puro como para usarse directamente en la siguiente etapa.
- 10

Etapa H: Acilación:



- 15 A una disolución con agitación de amina 1-9 (1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (6 ml) se le añadió Et_3N (2,0 mmol) seguido por el cloruro de ácido apropiado, por ejemplo, cloruro de nicotinilo (1,0 mmol). Una vez que se completó la reacción, se repartió la mezcla entre CH_2Cl_2 y NaHCO_3 ac. sat. Se separaron las fases orgánicas y se lavaron con H_2O (x2), salmuera sat. (x2), luego se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto.

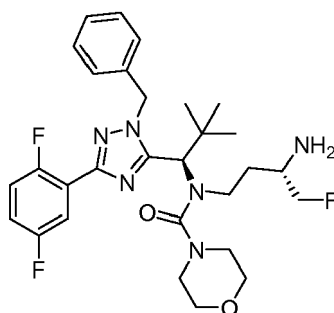
Etapa I: Desprotección final para dar el inhibidor de Eg5:



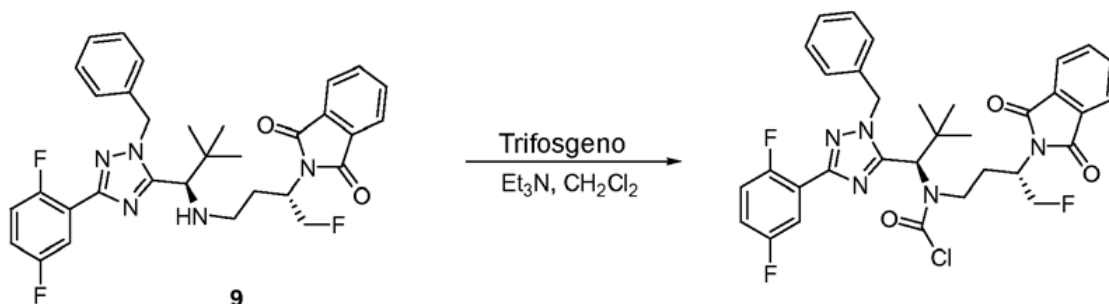
A una disolución con agitación de compuesto de ftalimido 1-10 (0,3 mmol) en EtOH (1,5 ml) se le añadió hidrazina anhidra (1,5 mmol). Una vez que se completó la reacción, se evaporó la reacción a presión reducida para dar el compuesto del título, que se purificó mediante HPLC prep. de fase inversa.

Ejemplo 2

- 5 N-((S)-3-Amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)nicotinamida

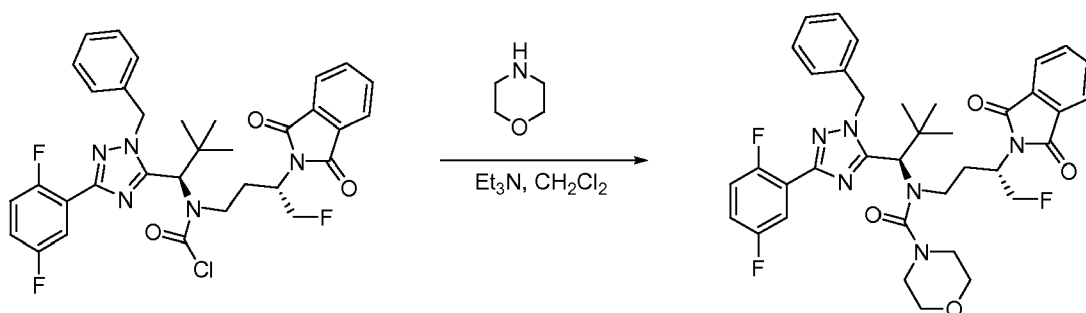


Etapla A: Formación de cloruro carbámico:



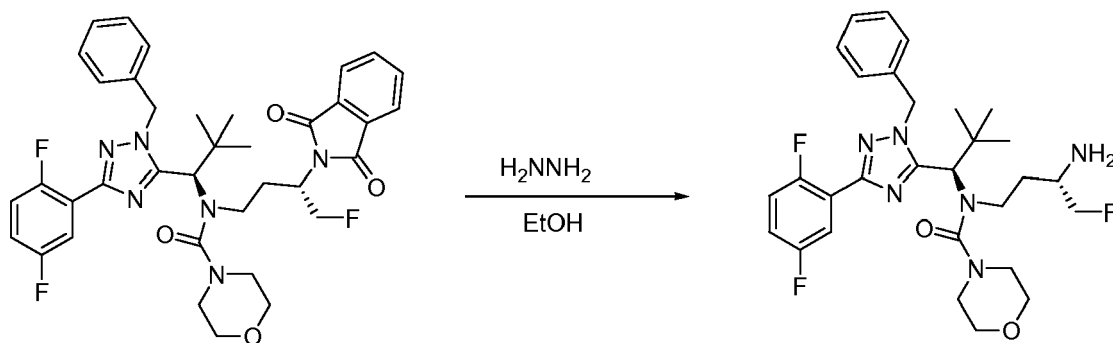
- 10 A una disolución de amina 9 (0,154 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió Et₃N (0,615 mmol) seguido por trifosgeno (0,184 mmol). Una vez que se completó la reacción, se concentró la mezcla de reacción a vacío, se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. Se separaron las fases orgánicas, luego se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (x2), H₂O (x1), salmuera (x2), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar cloruro carbámico en bruto que se usó directamente en la siguiente etapa.

- 15 Etapla B: Formación de urea:



- 20 A una disolución con agitación de cloruro carbámico (0,032 mmol) en DCM (1 ml) se le añadió Et₃N (0,161 mmol) seguido por la amina apropiada, por ejemplo, morfolina (0,097 mmol). Una vez que se completó la reacción, se concentró la mezcla a vacío, se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ ac. sat. Se separaron las fases orgánicas, luego se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (x2), H₂O (x1), salmuera (x2), luego se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el producto en bruto.

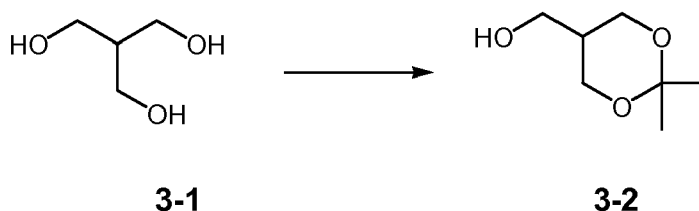
Etapla C: Desprotección



La eliminación del grupo protector de ftalimida según el procedimiento del ejemplo 1 da N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)nicotinamida. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7,80 (m, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,35 (m, 3 H), 7,1 (m, 2 H), 5,85 (d, 1H), 5,50 (d, 1 H), 5,25 (s, 1H), 3,98 - 4,30 (m, 2 H), 3,45-3,80 (m, 8 H), 3,0-3,2 (m, 3 H), 1,25 (m, 2 H), 0,8 (s, 9 H).

Ejemplo 3

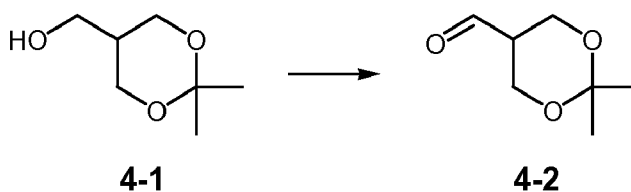
Síntesis de (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-5-il)-metanol



Se disolvió el triol 3-1 (1 eq.) en DMF a una concentración de aproximadamente 0,5 M y se añadieron 2,2-dimetoxipropano (1,16 eq.) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,03 eq.). Se agitó la disolución durante uno o más días, y se extinguió con TEA (0,5 eq.). Se eliminó a vacío tanto disolvente como fuera posible y se purificó el resto mediante destilación a vacío.

Ejemplo 4

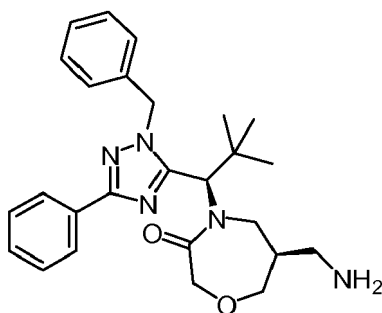
2,2-Dimetil-1,3-dioxano-5-carbaldehído



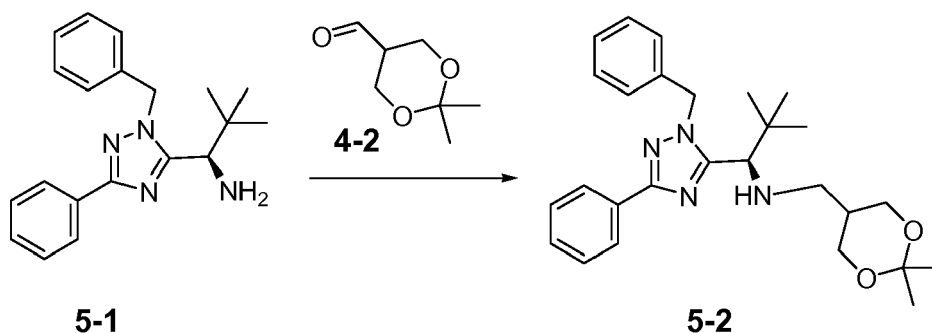
Bajo atmósfera de N_2 , se disolvió cloruro de oxalilo (1,4 eq.) en DCM, luego se enfrió hasta -78°C . Gota a gota, se añadió DMSO (2,2 eq.). Se agitó esta disolución durante aproximadamente 10 minutos, luego se disolvió el triol 3-2 (1 eq.) en más DCM para una concentración total de 0,2 M. Tras hacer reaccionar durante 5 minutos, se añadió TEA (5 eq.). Se agitó esta mezcla durante 10 minutos a -78°C , luego durante otros 10 minutos a temperatura ambiente. Se monitorizó esta reacción mejor mediante CCF usando una razón 1:1 de hexano con respecto a acetato de etilo como disolvente de desarrollo y visualizando los resultados con tinción con CAM. Se usó la mezcla de reacción sin tratamiento final adicional.

Ejemplo 5

(R)-6-(Aminometil)-4-((R)-1-(1-bencil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-1,4-oxazepan-3-ona

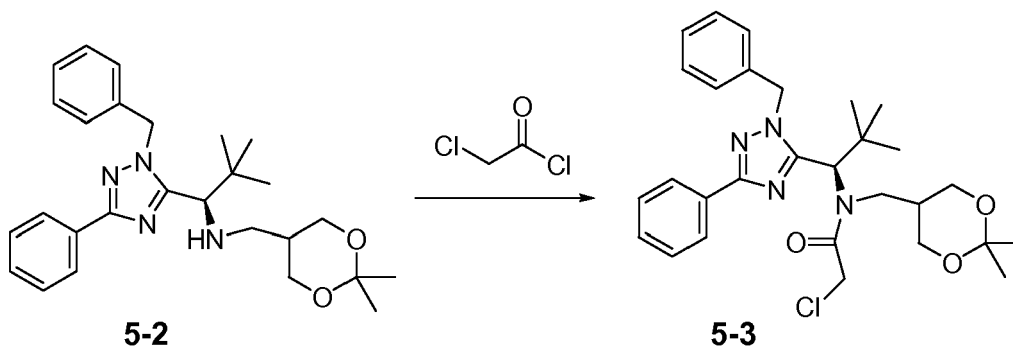


Etapla A: Aminación reductora



5 Se añade la amina 5-1 (1 eq.) disuelta en DCM al aldehído 4-2 para una concentración total de entre 0,1-0,15 M. Tras 5 minutos, se enfría la reacción hasta 0°C y se añade Na(OAc)₃BH (1,5 eq.) y ácido acético glacial (1 eq.). Se monitoriza la reacción mediante CLEM para determinar su finalización. Se diluye la reacción con acetato de etilo, luego se lava tres veces con una disolución de bicarbonato de sodio saturada en agua. Finalmente, se seca el producto con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío.

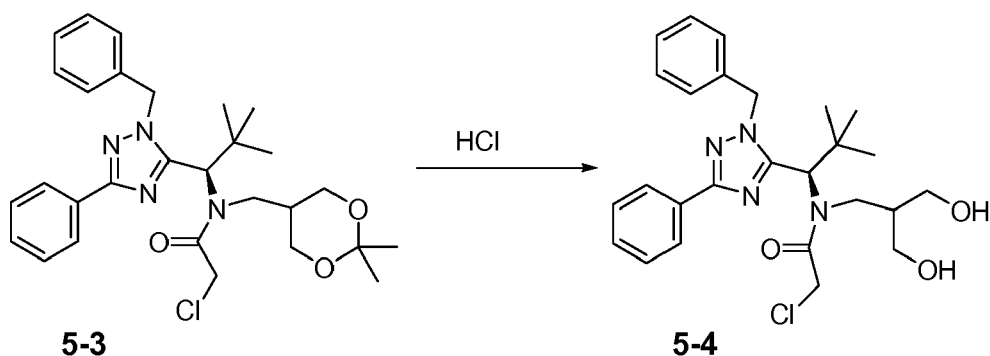
Etapla B: Acetilación



10 Se disuelve la amina 5-2 en DCM para preparar una disolución 0,2 M y se enfría hasta 0°C. Lentamente, se añade TEA (5 eq.) y se agita durante 5 minutos. Se añade cloruro de cloroacetilo (3 eq.) gota a gota. Se somete la reacción a tratamiento final tras la finalización de la reacción mediante dilución con acetato de etilo, luego lavado tres veces con una disolución de bicarbonato de sodio saturada en agua. Finalmente, se seca el producto con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío. Se purifica el producto mediante cromatografía usando un

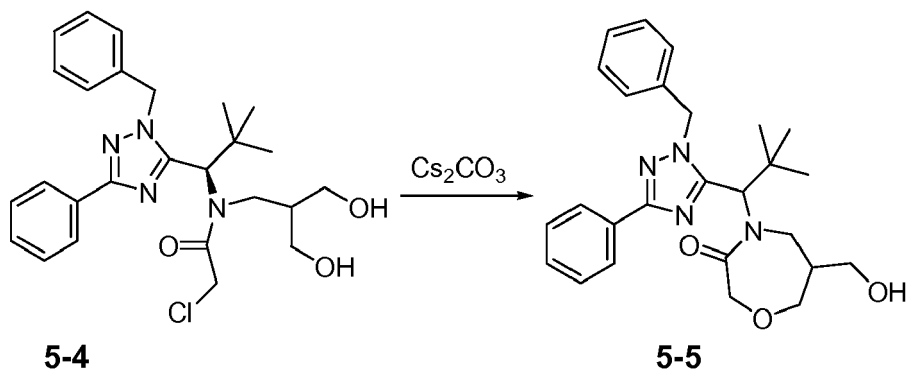
15 gradiente de aproximadamente el 0-70% de acetato de etilo en hexano.

Etapla C: Desprotección del diol



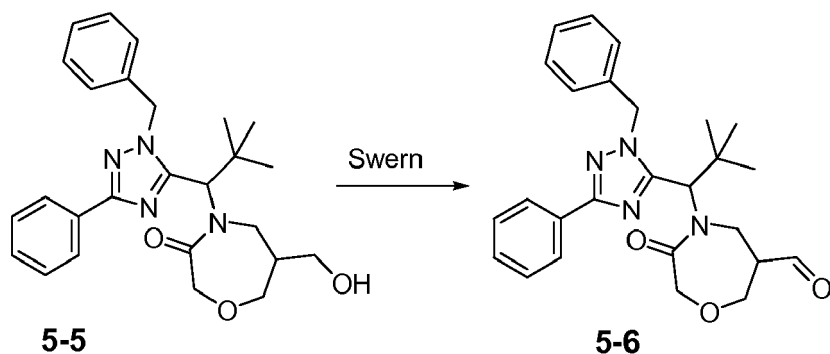
Se disuelve el cloruro 5-3 en acetonitrilo y se enfría hasta 0°C. Se añade gota a gota HCl 3 N y se monitoriza la reacción mediante CLEM, con adición adicional de HCl hasta que se completa la desprotección. Se concentra la disolución a vacío, se diluye con acetato de etilo y se lava tres veces con una disolución de bicarbonato de sodio saturada en agua. Finalmente, se seca el producto con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío.

Etapas D: Ciclación



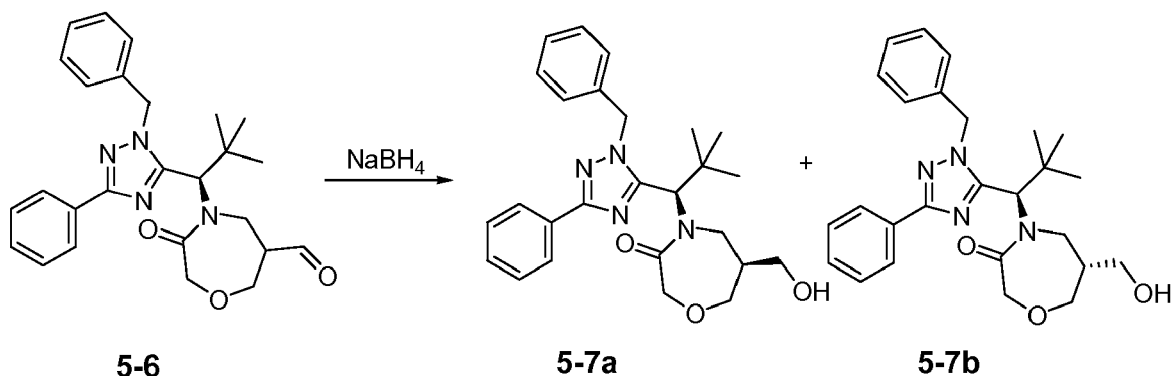
Se disuelve el alcohol desprotegido en DMF para preparar una disolución 0,1 M. Se añade un equivalente de Cs₂CO₃ y una cantidad catalítica de TBAI (yoduro de tetrabutilamonio). Se calienta la reacción hasta aproximadamente 40-55°C durante 4-6 horas. Al completarse la reacción, se concentra a vacío, se diluye con EtOAc y se lava con bicarbonato saturado. Se concentra la fase de EtOAc a vacío y se purifica mediante cromatografía usando un gradiente de aproximadamente el 0-75% de acetato de etilo en hexano.

Etapas E: Formación de aldehído para racemizar el alcohol



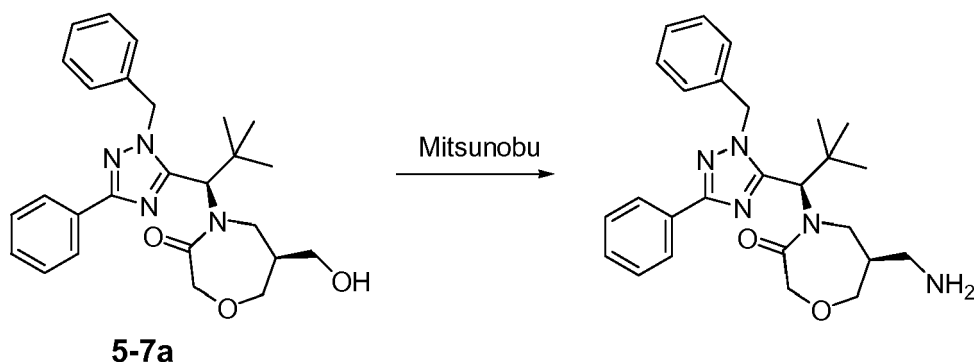
Bajo gas N₂, se disuelve cloruro de oxalilo (1,4 eq.) en DCM y luego se enfría hasta -78°C. Gota a gota, se añade DMSO (2,2 eq.). Se agita esta disolución durante aproximadamente 10 minutos, luego se disuelve el alcohol 5-5 (1 eq.) en más DCM para una concentración total de 0,2 M. Tras hacer reaccionar durante 5 minutos, se añade TEA (5 eq.). Se agita esta mezcla durante 10 minutos a -78°C, luego otros 10 minutos a temperatura ambiente. Se diluye la reacción con acetato de etilo, luego se lava tres veces con una disolución de bicarbonato de sodio saturada en agua. Finalmente, se seca el producto con sulfato de sodio anhidro, se filtra y se elimina el disolvente a vacío.

Etapa F: Conversión en los alcoholes (R) y (S)



- 5 Se disuelve el aldehído 5-6 en metanol para formar una disolución 0,2 M y se enfría hasta 0°C. Se añade borohidruro de sodio (1,5 eq.), y se mantiene la reacción durante de 5 a 10 minutos. Se concentra la disolución a vacío, se diluye con EtOAc y se lava con bicarbonato saturado. Se concentra la fase de EtOAc a vacío y se purifica mediante cromatografía. En esta etapa se separan los dos diastereómeros del alcohol mediante HPLC de fase inversa.

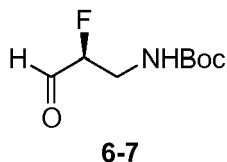
Etapa F: Conversión en la amina



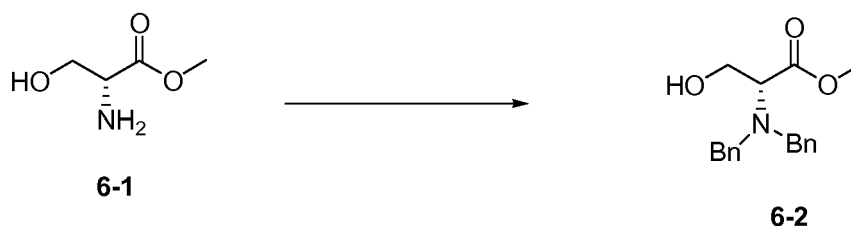
- 10 A cada diastereómero de alcohol resuelto disuelto en THF seco se le añaden 5 eq. de PPH₃ unida a resina, 5 eq. de ftalimida y 5 eq. de DIAD. Se calienta la reacción hasta aproximadamente 55°C durante 30 min. Al completarse la conversión en el derivado de ftalimido, se diluye la reacción con EtOAc, se filtra a través de Celite y se lava con NaHCO₃ saturado. Se secó la fase de EtOAc sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío, y se purificó mediante HPLC. Se sometieron los derivados de ftalimido purificados a una etapa de desprotección final con MeNH₂ 2 M en metanol (usado como disolvente) a 60°C durante aproximadamente 1 h. Se purifica el producto en bruto mediante HPLC de fase inversa.
- 15

Ejemplo 6

Preparación del producto intermedio de cadena lateral de β-fluoroaldehído (6-7)

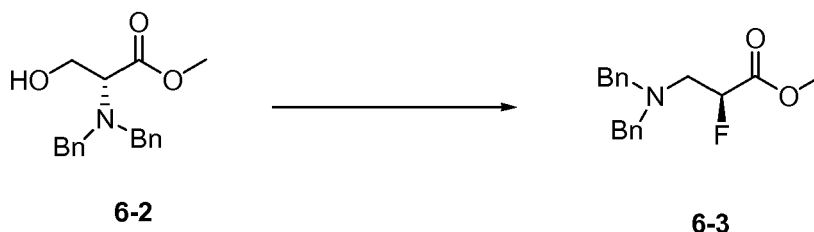


- 20 Etapa A: Protección de amina



5 A una disolución con agitación de K_2CO_3 anhidro (46,53 g, 0,3371 mol) en DMF (500 ml), se le añadieron clorhidrato de éster metílico de D-serina (35,0 g, 0,2250 mol), KI (18,66 g, 0,1124 mol) y bromuro de bencilo (96,18 g, 0,5623 mol) de una vez. Se agitó vigorosamente la mezcla de reacción durante 5 h a TA. Tras la finalización de la reacción, se vertió el contenido en agua con hielo y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar un producto en bruto 6-2. Se llevó a cabo la purificación mediante cromatografía en columna para producir el producto puro (61,7 g, 91,7%) como un aceite de color amarillo pálido.

Etapa B: fluoración



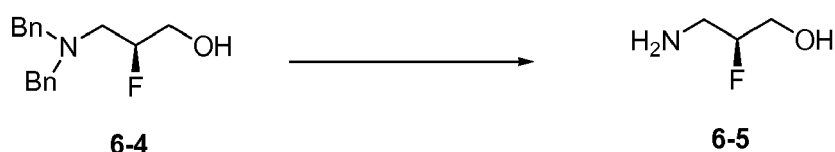
10 A una disolución con agitación de trifluoruro de dietilaminaazufre (32,3 ml, 0,2006 mol) en THF (400 ml), se le añadió el compuesto 6-2 durante el intervalo de 3 h a TA. Tras completarse la adición, se continuó agitando durante 1 h adicional. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo y se lavó la fase orgánica combinada con disolución saturada de NaHCO_3 . La eliminación del disolvente a vacío condujo a un producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna usando hexano en gradiente hasta el 3% de EtOAc en hexano proporcionando el producto 6-3 (70,4 g, 69,9%) como un aceite de color amarillo pálido.

Etapa C: Reducción



20 A una disolución con agitación mecánica de LiBH_4 (230,8 ml, 0,4651 mol) en THF (2,0 l), se le añadió gota a gota éster metílico (100,0 g, 0,3322 mol) en THF (1,0 l) 6-3 a través de un embudo de adición durante el intervalo de 3 h a -15°C bajo N_2 . Tras la finalización de la adición, se continuó agitando durante 4 h a TA. Se añadió gota a gota disolución saturada de NH_4Cl (500 ml) a la mezcla anterior y se extrajo con EtOAc. Se lavó la fase orgánica combinada con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a vacío. Se disolvió el aceite residual en HCl 1 N (200 ml), se extrajo con dietil éter y se ajustó el pH de la fase ac. a 10 con la ayuda de NH_4OH (50%, 300 ml). Se extrajo el producto resultante con EtOAc y se concentraron los extractos combinados a vacío para dar el producto 6-4 (86,2 g, 95,0%) como un aceite de color marrón pálido.

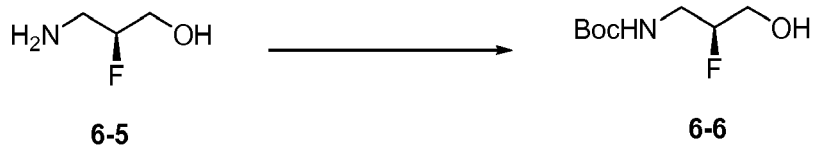
Etapa D: Desprotección



30 Se agitó una mezcla del alcohol 6-4 (50 g, 0,18315 mol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ sobre carbono (20%, 6,26 g, 0,04395 mol) en etanol absoluto (500 ml) durante 7 h bajo la presión de hidrógeno a 50-60 psi. Tras la reacción, se eliminó el carbón mediante filtración y se concentró el residuo en evaporador rotatorio para proporcionar el producto 6-5 (15,8 g,

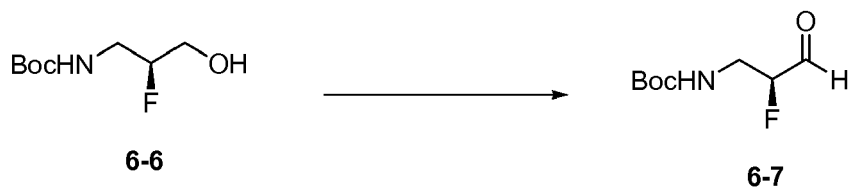
92,7%) como un aceite de color marrón pálido.

Etapa E: Protección con Boc



5 A una mezcla con agitación del aminoalcohol 6-5 (15,0 g, 0,16129 mol) y K_2CO_3 (33,39 g, 0,24195 mol) en dioxano ac. (aproximadamente al 25%, 375 ml de dioxano en 125 ml de agua), se le añadió $(Boc)_2O$ (38,66 g, 0,17733 mol) gota a gota a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a TA tras la adición. Se añadió disolución saturada de $KHSO_4$ a la mezcla anterior para ajustar el pH 3-4 y se extrajo con EtOAc. Se concentró la fase orgánica a vacío para dar el producto en bruto 6-6 (27,7 g, 89,0%) como un aceite de color marrón pálido.

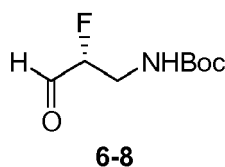
Etapa F: Oxidación para dar el aldehído



10 A una disolución enfriada (-78°C), con agitación de cloruro de oxalilo (84 mmol) en CH_2Cl_2 (180 ml) se le añadió una disolución de DMSO (168 mmol) en CH_2Cl_2 (90 ml). Tras 1 h, se añadió una disolución del alcohol 6-6 (56 mmol) en CH_2Cl_2 (90 ml). Tras 1 h, se añadió trietilamina (281 mmol) y se agitó durante una hora adicional. Entonces se añadió una disolución de NH_4Cl ac. saturado y se permitió que se calentase hasta TA. Se separaron las fases orgánicas, se lavaron con H_2O (x2), salmuera saturada (x2), luego se secaron, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar el aldehído en bruto. La purificación mediante cromatografía en columna proporcionó el (S)-aldehído 6-7 puro.

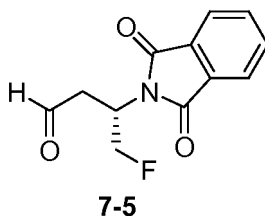
15

Partiendo del otro enantiómero, el éster metílico de (L)-serina conduce al enantiómero (R) (6-8).

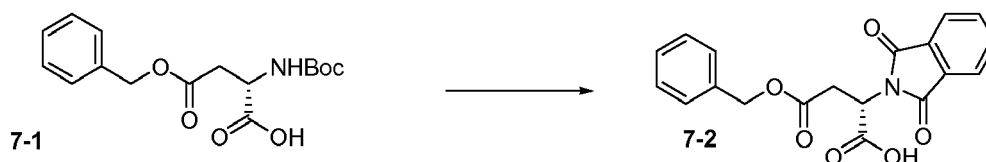


20 Ejemplo 7-A

Preparación del producto intermedio con cadena lateral de β -fluorometilo

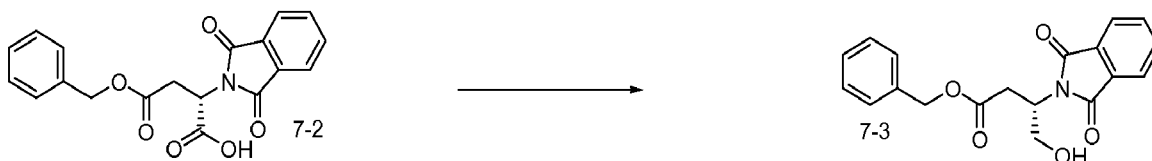


Etapa A: Formación de ácido (S)-3-((benciloxi)carbonil)-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propanoico



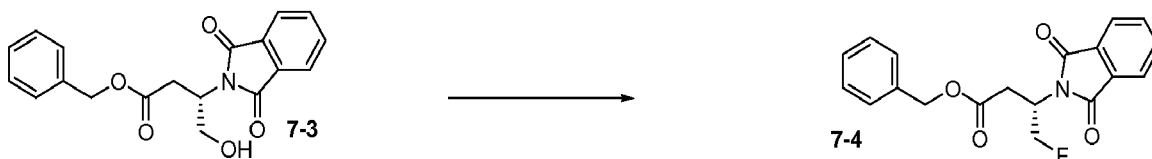
A una disolución con agitación del compuesto 7-1 (10,0 mmol) en 20 ml de DCM se le añadieron 10 ml de TFA. Se agitó la mezcla a TA durante 24 h. Se siguió el progreso de la reacción mediante CL/EM. Tras la finalización, se eliminaron el disolvente y TFA mediante evaporación a presión reducida y liofilización para conseguir un sólido blanco como sales de TFA. Se suspendió el sólido en bruto en 50 ml de THF y se añadieron N-carboetoxifalimida (10,5 mmol), Et₃N (10 mmol). Se sometió a reflujo la mezcla bajo N₂ durante 18 h. Se enfrió la reacción y se evaporaron los disolventes. Se añadió DCM y se lavó con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Purificación mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para dar 2,68 g de aceite incoloro, compuesto 7-2.

Etapla B: Formación de (S)-4-hidroxi-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanoato de bencilo



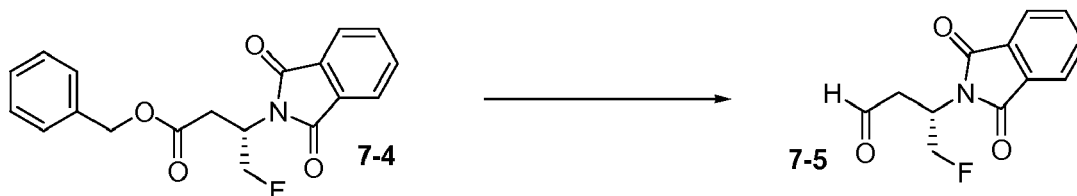
A una disolución con agitación de ácido (S)-3-((benciloxi)carbonil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoico (compuesto 7-2, 6,07 mmol) en 30 ml de THF seco a -15°C se le añadieron sucesivamente N-metilmorfolina (6,07 mmol), cloroformiato de iso-butilo (6,07 mmol). Tras agitar durante 5 min a -15°C, se añadió una disolución de NaBH₄ (689 mg, 18,21 mmol) en 2,73 ml de agua en una vez. Se agitó la reacción a -15°C durante 2 min, luego se hidrolizó con agua (30 ml). Se extrajo con EtOAc (x 3), se lavó con agua (x 3), salmuera (x1), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró. Purificación mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para dar 1,9 g de aceite incoloro, compuesto 7-3.

Etapla C: Formación de (S)-4-fluoro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanoato de bencilo



A una disolución con agitación de (S)-4-hidroxi-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanoato de bencilo (7-3, 5,6 mmol) en acetonitrilo (28 ml) se le añadieron fluoruro de perfluoro-1-butanosulfonilo (44,8 mmol), diisopropiletilamina (44,8 mmol) y trifluorhidrato de diisopropiletilamina (134 mmol). Se agitó la mezcla a 50°C durante la noche. Se siguió el progreso de la reacción mediante CL/EM. Tras la finalización, se enfrió la reacción hasta TA y luego se evaporó a presión reducida. Entonces se repartió la mezcla con DCM, se lavó con agua (x 3), salmuera (x2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró. Purificación mediante cromatografía sobre columna de gel de sílice (hexano/EtOAc) para dar una aceite de color amarillo claro, compuesto 7-4.

Etapla D: Formación de (S)-4-fluoro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanal

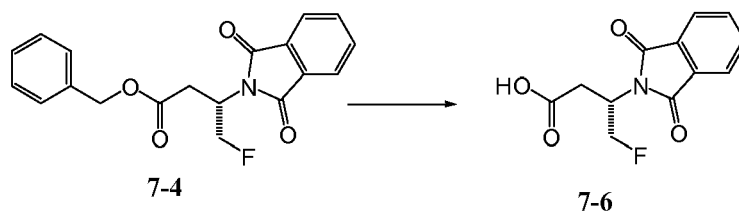


A una disolución con agitación de (S)-4-fluoro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanoato de bencilo (compuesto 7-4, 0,5 mmol) en éter seco (5 ml) se le añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en tolueno, 1,5 mmol) a -78°C. Se agitó la reacción a -78°C durante aproximadamente 30 min tal como se monitorizó mediante CL/EM. Tras la finalización, se extinguió la reacción añadiendo agua (10 ml) a -78°C. Se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua (x3), salmuera (x2), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto en bruto, compuesto 7-5, se usó en la siguiente etapa de reacción.

Ejemplo 7-B

Ruta alternativa para preparar el compuesto 7-5

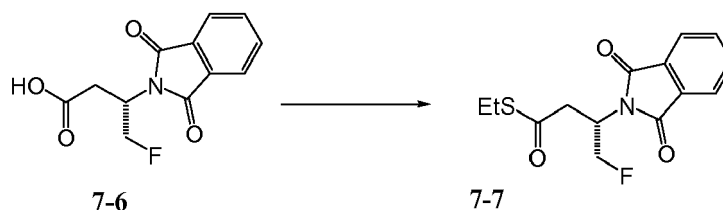
Etapa A: Preparación del compuesto 7-6



Para preparar ácido (S)-4-fluoro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanoico, se disolvió el compuesto 7-4 (0,20 mmol) en etanol (5 ml). Se purgó esta disolución con nitrógeno durante 10 minutos, luego se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,02 mmol de paladio) bajo una atmósfera de nitrógeno. Entonces se burbujeó hidrógeno rápidamente a través de la disolución, mientras se agitaba, durante aproximadamente 1 h. Se siguió el progreso de la reacción con CL/EM.

Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite para eliminar el paladio. Se enjuagó la Celite dos veces con cloruro de metileno. Entonces se concentró el filtrado para dar el producto en bruto, compuesto 7-6. Se usó el producto en bruto para la siguiente etapa de reacción.

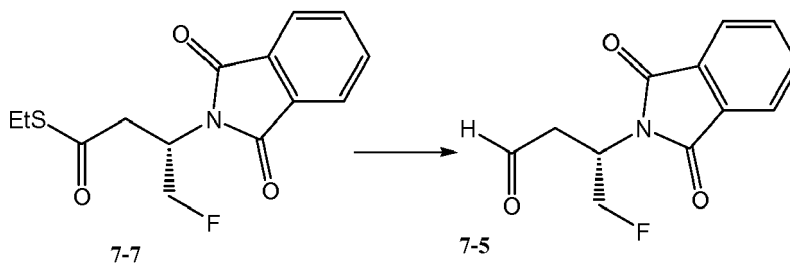
Etapa B: Formación de (S)-S-4-fluoro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanotioato de etilo



Se disolvieron el compuesto 7-5 (0,20 mmol), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (0,30 mmol), etanotiol (0,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,10 mmol) en DMF (5 ml). Se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se monitorizó la reacción con CL/EM.

Se añadió EtOAc a la mezcla de reacción. Entonces se lavó esto con agua (2x) y salmuera (2X). Entonces se secó la fase de EtOAc sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Entonces se purificó el producto en bruto, compuesto 7-7, usando cromatografía ultrarrápida.

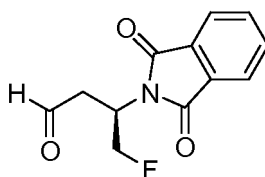
Etapa C: Formación de (S)-4-fluoro-3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)butanal.



Se disolvió el compuesto 7-7 (0,20 mmol) en acetona seca (10 ml). Entonces se añadió paladio al 10% (0,02 mmol) sobre carbono bajo una atmósfera de nitrógeno. Entonces se añadió trietilsilano (0,5 mmol). Se produjo burbujeo tras aproximadamente 10 segundos, y se permitió que la reacción continuase hasta que cesó el burbujeo (30 min). Se monitorizó la reacción usando CL/EM.

Se filtró la mezcla de reacción a través de un tapón de Celite. Se lavó el tapón dos veces con cloruro de metileno, y entonces se concentró el filtrado para dar el producto en bruto, compuesto 7-5. Se usó el producto en bruto en la siguiente reacción.

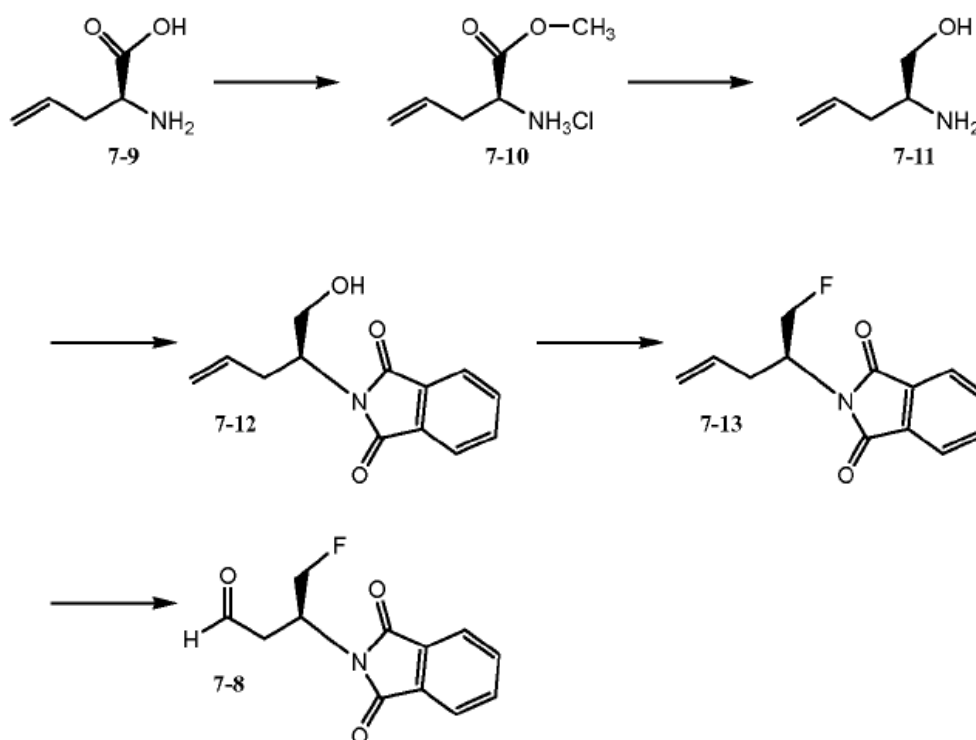
Partiendo del otro enantiómero (R), ácido (R)-3-((benciloxi)carbonil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoico, conduce al enantiómero (R) (7-8), que tiene la siguiente estructura química:



7-8.

Ejemplo 7-CPreparación alternativa para el producto intermedio con cadena lateral de β -fluorometilaldehído

Esquema 3



5

Etapas A: Preparación del compuesto 7-10

Se cargó metanol (300 ml) en un matraz de fondo redondo de 1000 ml y se enfrió el sistema con un baño de hielo. Se añadió gota a gota cloruro de acetilo (89,3 ml; 1251 mmol) a lo largo de un periodo de 15 minutos. Se calentó la disolución resultante hasta temperatura ambiental y se añadió el ácido (S)-2-amino-4-pentenoico (7-9) (6,0 g; 139 mmol) en una única porción. Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante dos horas y entonces se enfrió hasta temperatura ambiental. Entonces se concentró la mezcla a vacío para proporcionar un aceite de color amarillo pálido. Se dispersó el producto en acetato de etilo (150 ml) y se concentró de nuevo a vacío. Se repitió esta secuencia cuatro veces. El producto 7-10 era un aceite que solidificó tras reposar a vacío durante la noche. El análisis de ^1H -RMN mostró que el producto era de pureza suficiente para usarse sin purificación adicional. CCF: $R_f=7,1$ (sílice; eluyente $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{AcOH}$ 7:3) 5:3:1; visualización con ninhidrina). ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 5,84-5,73 (m, 1H), 5,32-5,26 (m, 2H), 4,17(dd, 1H, $J=7,0$, 1,6 MHz), 3,84 (s, 3H), 2,73-2,65 (m, 2H); (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 8,7 (s a, 3H), 5,81-5,73 (m, 1H), 5,21-5,14 (m, 2H), 4,11 (t, 1H, $J=6,1$ Hz), 3,72 (s, 3H), 2,60 (dd, 2H, $J=7,1$, 0,9 Hz). ^{13}C -RMN (101 MHz, d_6 -DMSO): δ 169,33, 131,37, 119,88, 52,65, 51,65, 34,22.

Etapas B: Preparación del compuesto 7-11

Se disolvió el clorhidrato de (S)-2-amino-4-pentenoato de metilo en bruto (7-10) de la etapa anterior en THF (190 ml) con calentamiento suave. Se añadió gota a gota la disolución resultante a una disolución de LiAlH_4 en THF (280 ml)

de una disolución 1,0 M) a una velocidad tal que la temperatura interna permaneció a aproximadamente 5°C. Periódicamente, se usó un calentamiento ligero para calentar el embudo de adición que contenía la disolución de clorhidrato de (S)-2-amino-4-pentenoato de metilo para redissolver el éster de amino cristalizado. Tras la finalización de la adición, se enjuagó el embudo de adición con una porción de 20 ml adicional de THF. Entonces se diluyó la mezcla con dietil éter (500 ml) y se destruyó el LiAlH_4 en exceso mediante la adición secuencial de H_2O (11 ml), NaOH al 15% (p/v) acuoso (11 ml) y H_2O (33 ml) añadidos a una velocidad tal que la temperatura interna permaneció por debajo de 10°C. Se filtró la mezcla y se lavó la torta de filtro dietil éter adicional. Se secó el filtrado sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un líquido amarillo (7-11; 13,4 g; recuperación de masa del 95% basándose en 139,0 mmol de ácido (S)-2-amino-4-pentenoico). El aminoalcohol (7-11) puede purificarse mediante destilación (110°C; 20 torr). Sin embargo, se observó una mejora mínima en la etapa posterior de modo que se usó generalmente el material en bruto sin purificación adicional. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 5,87-5,77 (m, 1H), 5,05-4,97 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H, $J=10,3$, 5,1 Hz), 3,14 (dd, 1H, $J=10,3$, 6,7 Hz), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,92-1,86 (m, 1H). ^{13}C -RMN (101 MHz, d_6 -DMSO): δ 136,49, 116,31, 66,13, 52,53, 38,51.

Etapas C: Preparación del compuesto 7-12

Se disolvieron (S)-2-amino-4-penteno (7-11; 13,4 g; 132,5 mmol) y Na_2CO_3 (70,8 g; 668,0 mmol) en H_2O (400 ml). Se añadieron CH_3CN (700 ml) y 2-[(succinimidooxi)carbonil]benzoato de metilo (33,1 g; 119,4 mmol) y se agitó vigorosamente la mezcla resultante a temperatura ambiental. Tras 2 horas, el análisis de CCF mostró el consumo de 2-[(succinimidooxi)carbonil]benzoato de metilo. Se eliminó la mayoría del CH_3CN en un evaporador rotatorio y se transfirió el material restante a un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos de EtOAc combinados con HCl 0,5 M (2 x 250 ml) y salmuera (250 ml). Se secó la fase de EtOAc sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un aceite amarillo (7-12; 19,3 g; 70%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 7,90-7,83 (m, 4H), 5,74-5,64 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 3H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,63-3,58 (m, 1H), 2,64-2,44 (m, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, d_6 -DMSO): δ 168,25, 134,86, 134,42, 131,37, 122,94, 117,41, 60,63, 53,47, 32,59.

Etapas D: Preparación del compuesto 7-13

Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (215 ml; 1240 mmol), trifluorhidrato de trietilamina (81 ml; 496 mmol) y fluoruro de perfluoro-1-butanosulfonilo (15,0 ml; 83,5 mmol) a una disolución de 7-12 (19,1 g; 82,7 mmol) en PhCF_3 (310 ml) y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiental. Se añadió fluoruro de perfluoro-1-butanosulfonilo adicional (7,5 ml; 41,8 mmol) tras cada uno de 60, 90, 120, 150 y 180 minutos. Tras un total de 18 horas, se transfirió la mezcla de reacción a un embudo de decantación y se lavó dos veces con HCl 1,0 N, dos veces con NaHCO_3 acuoso saturado y una vez con H_2O . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró para proporcionar un aceite naranja. Se cargó el material en bruto sobre un lecho de sílice y se eluyó con hexano:EtOAc 4:1 para proporcionar el producto (7-13) como un aceite amarillo (15,4 g; 80%). ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 7,88-7,81 (m, 4H), 5,77-5,66 (m, 1H), 5,04-4,88 (m, 2,5H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 0,5H), 4,60-4,49 (m, 1H), 2,68-2,47 (m, 2H). ^{13}C -RMN (101 MHz, d_6 -DMSO): δ 167,87, 134,79, 133,77, 130,94, 123,26, 118,21, 81,82 (d, $J=170$ Hz), 50,47 (d, $J=19$ Hz), 31,40 (d, $J=6$ Hz).

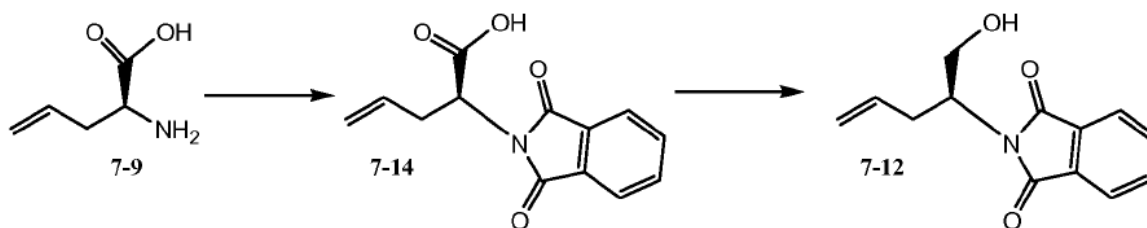
Etapas E: Preparación del compuesto 7-8

Se disolvió el compuesto 7-13 (15,3 mmol) en $\text{CH}_3\text{OH}:\text{H}_2\text{O}$ 2:1 (1500 ml) y entonces se añadió una disolución de OsO_4 en H_2O (29,3 ml de una disolución al 4% p/v). Entonces se añadió NaIO_4 (42,2 g; 197,2 mmol) en una única porción y se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiental. Tras 3 horas, se filtró la mezcla para separar los sólidos precipitados y se lavó la torta de filtro con EtOAc. Se concentró el filtrado a vacío para eliminar la mayoría de los disolventes orgánicos. Se extrajo el residuo con tres porciones de EtOAc y se secaron los extractos de EtOAc combinados sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. Se disolvió el residuo en CH_2Cl_2 , se cargó sobre un lecho de gel de sílice y se eluyó secuencialmente con el 20%, el 30%, el 40%, el 50% y el 100% de EtOAc en hexano. El compuesto 7-8 estaba presente en las fracciones del 30%-50% pero estaba contaminado con una impureza más polar. Se combinaron las fracciones y se concentraron y se aplicó el residuo a un segundo lecho de sílice y se eluyó con el 30% de EtOAc en hexano para proporcionar el compuesto 7-8 como un sólido de color amarillo claro (11,1 g; 72%): ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ 9,61 (s, 1H), 7,91-7,83 (m, 4H), 4,97-4,94 (m, 1H), 4,78 (t, 0,5H, $J=9,3$ Hz), 4,69-4,64 (m, 1H), 4,57-4,53 (m, 0,5H), 3,28-3,02 (m, 2H). ^{13}C -RMN (101 MHz, d_6 -DMSO): δ 200,14, 167,65, 134,73, 131,15, 123,24, 81,80 (d, $J=171$ Hz), 44,81 (d, $J=21$ Hz), 40,64 (d, $J=6$ Hz).

Ejemplo 7-D

Síntesis alternativa del compuesto 7-12

Esquema 2



Etapa A: Preparación del compuesto 7-14

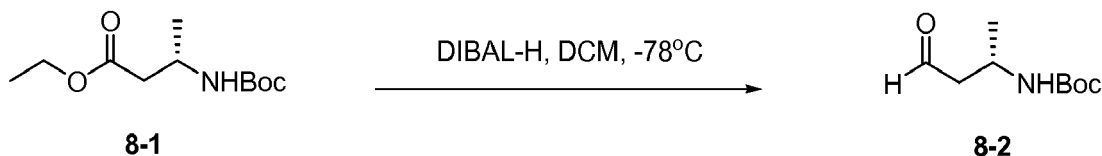
Se sometió a reflujo el compuesto 7-9 con 2,2 equivalentes de anhídrido ftálico en presencia de 2,2 equivalentes de trietilamina en acetato de etilo hasta que se completó la reacción. Se eliminó el disolvente a presión. Se disolvió el residuo en agua con un pH de 4 y luego se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las fases orgánicas combinadas dos veces con agua que tenía un pH de 4. Entonces, se secó la fase orgánica con sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente proporcionando 7-14 como un sólido blanco.

Etapa B: Preparación del compuesto 7-12

Se agitaron el compuesto 7-14 y 1,2 equivalentes de DIEA y 1,1 equivalente de BOP en THF a temperatura ambiente hasta que se formó una disolución transparente. Se enfrió la disolución hasta 0°C, y entonces se añadieron 1,0 equivalentes de NaBH₄. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C bajo N₂ hasta la finalización de la reacción. Se cambió el disolvente a DCM y se lavó la reacción una vez con agua. Se cargó la fase de DCM sobre un tapón de gel de sílice, y se lavó con el 15% de EtOAc en hexanos para dar el compuesto 7-12 como un aceite incoloro.

Ejemplo 8

Síntesis del producto intermedio (S)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo



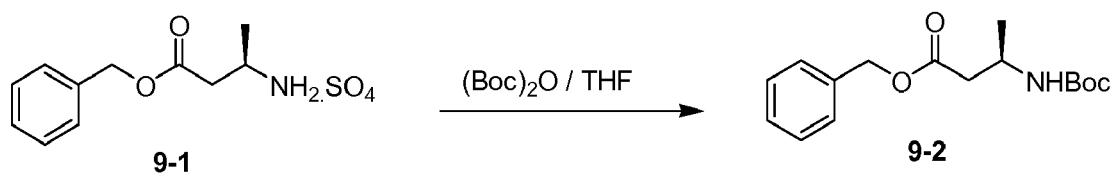
Se disolvió una mezcla azeotrópica de (S)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de etilo 8-1 (1 eq.) y tolueno (x=3) en diclorometano y se enfrió hasta -78°C. Entonces se añadió gota a gota una disolución 1 M de DIBAL en tolueno (2 eq.) bajo atmósfera de N₂ y se agitó a -78°C durante 2 h.

Se extinguió la reacción con metanol y se concentró. Al residuo concentrado se le añadió disolución de tartrato de sodio y potasio 2 M a 0°C y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. Se repartió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto 8-2 como un líquido viscoso de color amarillo claro. EM: MH⁺ = 188,2.

Ejemplo 9

Síntesis de (R)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo

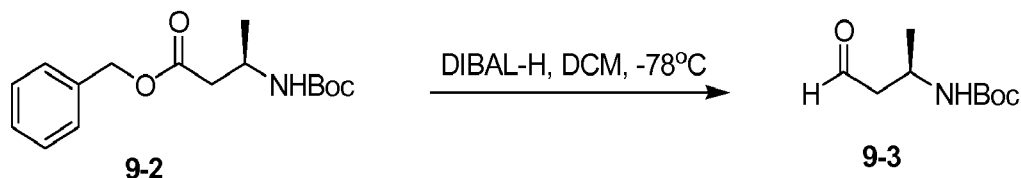
Etapa A: Síntesis de (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de bencilo



A sal de sulfato de (R)-3-aminobutirato de bencilo 9-1 (1 eq.) en THF se le añadió anhídrido Boc (2 eq.) y diisopropiletilamina (4 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 h. Se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó y se secó a presión reducida para proporcionar el

compuesto 9-2 como un sólido blanco. EM: $MH^+ = 294,0$.

Etapla B: Síntesis de (R)-4-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo

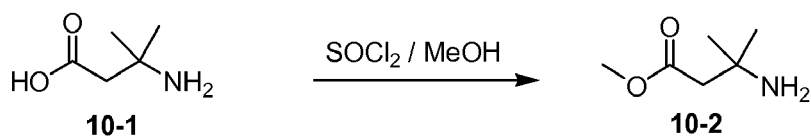


- 5 Se disolvió una mezcla azeotrópica de (R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)butanoato de terc-butilo 9-2 (1 eq.) y tolueno ($x=3$) en diclorometano y se enfrió hasta -78°C . Se añadió gota a gota una disolución AIM de DIBAL en tolueno (2 eq.) bajo atmósfera de N_2 y se agitó a -78°C durante 2 h. Se extinguió la reacción con metanol y luego se concentró. Al residuo concentrado se le añadió disolución de tartrato de sodio y potasio 2 M a 0°C y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. Se repartió la reacción entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto 9-3 como un líquido viscoso incoloro. EM: $MH^+ = 188,2$.
- 10

Ejemplo 10

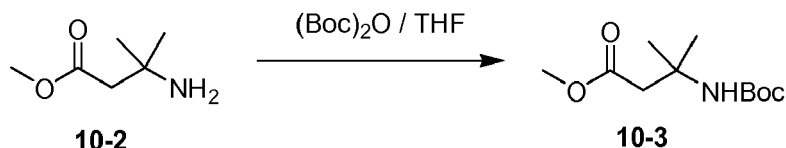
Síntesis de 2-metil-4-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo

Etapla A: Síntesis de 3-amino-3-metilbutanoato de metilo



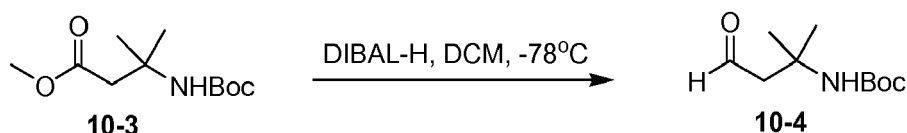
- 15 A ácido 3-amino-3-metil-butírico 10-1(1 eq.) en metanol a 0°C se le añadió 2 eq. de cloruro de tionilo. Se calentó la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporó el disolvente para dar una mezcla azeotrópica de 10-2 y tolueno ($x=3$) que se usó para la etapa B. EM: $MH^+ = 132,1$.

Etapla B: Síntesis de 3-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutanoato de metilo



- 20 A sal de HCl de 3-amino-3-metilbutanoato de metilo 10-2 (1 eq.) en THF se le añadió anhídrido Boc (2 eq.) y diisopropiletilamina (4 eq.). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 48 h. Se concentró la mezcla de reacción y se repartió entre acetato de etilo y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó y se secó a presión reducida para proporcionar el producto 10-3 como un sólido blanco. EM: $MH^+ = 232,1$.

- 25 Etapla C: Síntesis de 2-metil-4-oxobutan-2-ilcarbamato de terc-butilo

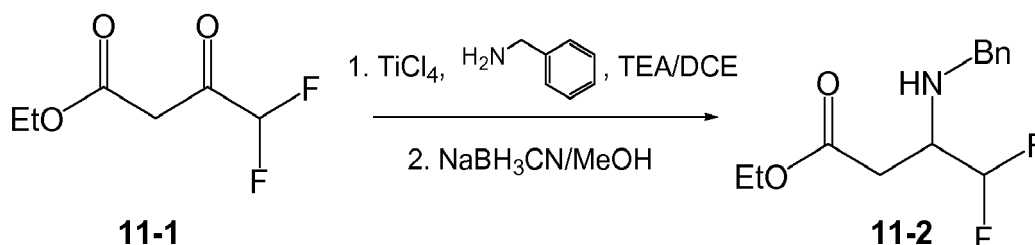


- 30 Se disolvió una mezcla azeotrópica de 3-terc-butoxicarbonilamino-3-metilbutanoato de metilo 10-3 (1 eq.) y tolueno ($x=3$) en diclorometano y se enfrió hasta -78°C . A esto se le añadió gota a gota disolución 1 M de DIBAL en tolueno (2 eq.) bajo atmósfera de N_2 y se agitó a -78°C durante 2 h. Se extinguió la reacción con metanol y se concentró. Al residuo concentrado se le añadió disolución de tartrato de sodio y potasio 2 M a 0°C y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. Se repartió la mezcla entre acetato de etilo y agua. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se evaporó y se secó a presión reducida para proporcionar el producto 10-4 como un líquido viscoso incoloro. EM: $MH^+ = 202,1$.

Ejemplo 11

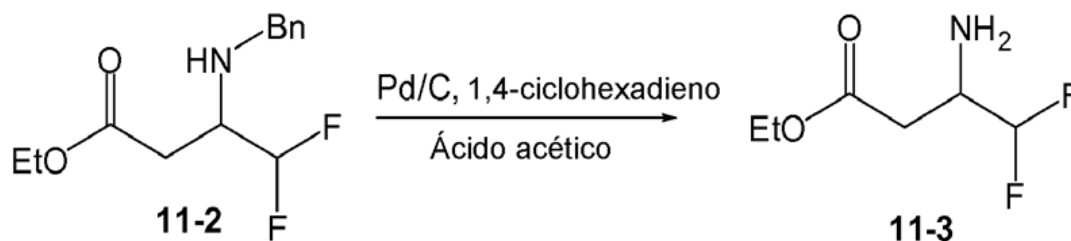
Preparación de difluorometilaldehído protegido con Boc

Etapa A: Aminación reductora



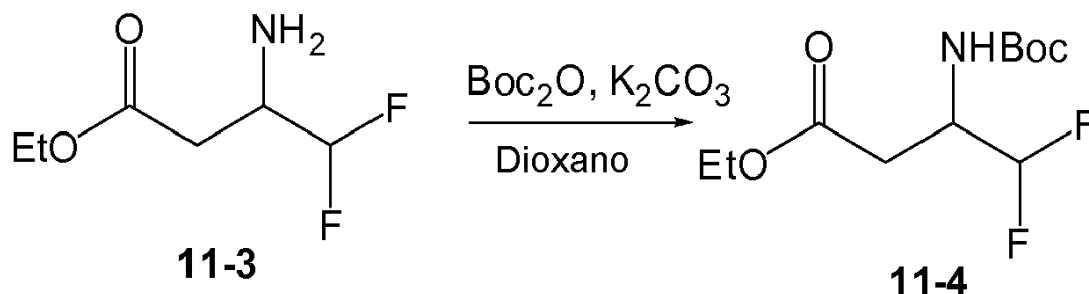
- 5 Se disolvió 4,4-difluoro-3-cetobutirato de etilo (11-1, 25 g, 15 mmol) en dicloroetano (300 ml). Entonces se añadieron bencilamina (49 ml, 45,2 mmol) y trietilamina (83 ml, 60,2 mmol) y se agitó la disolución durante 1 minuto. Entonces se añadió gota a gota disolución de TiCl_4 (1 M en DCM, 60 ml, 60,2 mmol). Se agitó la mezcla durante la noche a ta. Se siguió el progreso de la reacción con CCF. Entonces se añadió gota a gota cianoborohidruro de sodio disuelto en MeOH a lo largo de 1 hora. Se agitó la reacción durante una hora adicional. Se repartió la mezcla de reacción entre
- 10 EtOAc y disolución de bicarbonato de sodio sat. Téngase cuidado de mantener la reacción en la campana y usar un detector de cianuro. Entonces se lavó la reacción con agua (2X) y salmuera (2X). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró a través de un filtro con fritas y se concentró a vacío. Se realizó la purificación en Isco (del 0 al 100% de EtOAc a lo largo de 45 minutos) para dar 11-2. Rendimiento: 36,3 g (68%).

Etapa B: Desbencilación de la amina secundaria



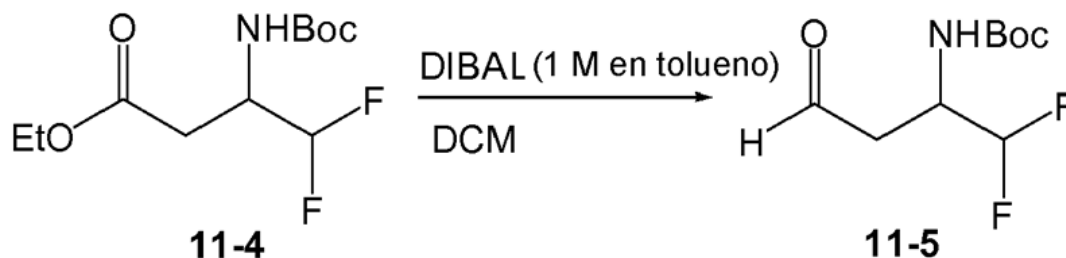
- 15 Se disolvió el compuesto 11-2 (1 eq.) en ácido acético. Se añadieron paladio sobre carbono (0,25 eq.) y 1,4-ciclohexadieno (10 eq.) y se calentó la mezcla de reacción hasta 60 grados Celsius. Se continuó agitando a 60 grados durante 3 horas. Se siguió la reacción con CLEM. Entonces se enfrió la reacción hasta ta y se filtró a través de un tapón de Celite. Se enjuagó la Celite con metanol. Entonces se concentró el filtrado a vacío para producir el producto en bruto. Se usó el material en bruto 11-3 directamente en la siguiente reacción sin purificación.
- 20

Etapa C: Protección de la amina secundaria con Boc



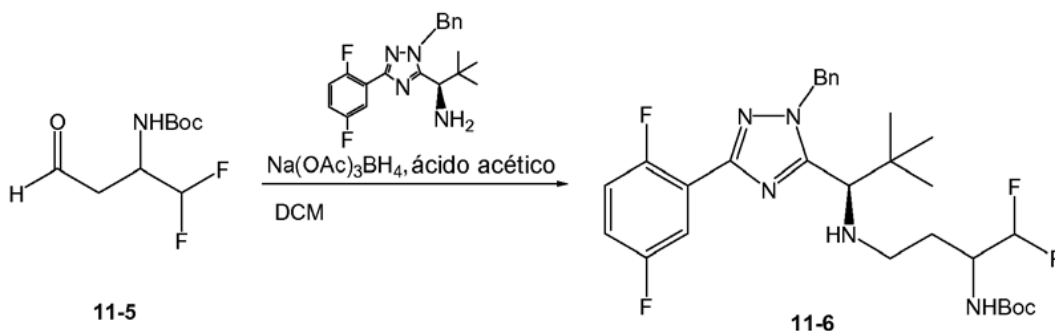
- 25 Se añadieron todos de compuesto 11-3 (1 eq.), dicarbonato de terc-butilo (1,3 eq.), carbonato de potasio (1,3 eq.) y dioxano a un matraz. Se agitó la reacción a ta bajo nitrógeno durante 10 horas. Se siguió el progreso de la reacción con CLEM. Entonces se evaporó la reacción hasta sequedad. Se repartió el material restante entre agua y EtOAc. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces más con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un filtro con fritas y se concentraron a vacío. Se realizó la purificación con una columna ISCO (del 0% al 30% de EtOAc a lo largo de 35 min, del 30% al 100% a lo largo de 5 min, el 100% durante 5 min).

Etapa D: Reducción del éster etílico a aldehído



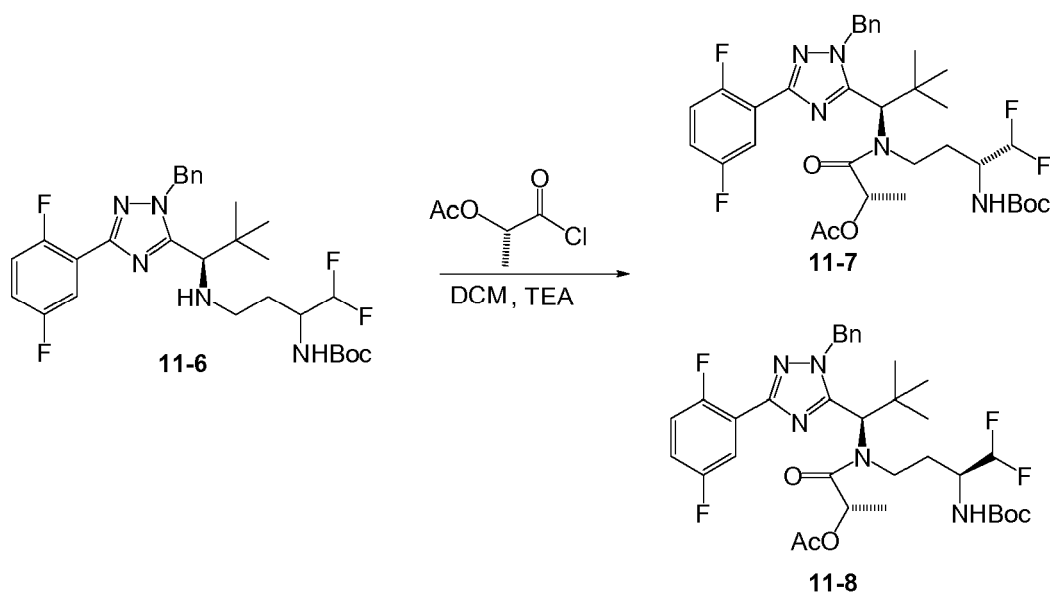
Se disolvió el compuesto 11-4 (2,8 g, 10,48 mmol) en DCM y se colocó bajo una atmósfera de nitrógeno. Se enfrió esta disolución hasta -78 grados Celsius en un baño de acetona/hielo seco. Se añadió gota a gota una disolución de DIBAL (1 M en tolueno, 20,97 ml, 20,97 mmol). Entonces se agitó la reacción durante 2 horas adicionales. Se siguió la reacción con CLEM. Entonces se extinguió la reacción con metanol y se agitó durante 5 min. Entonces se evaporó el metanol a presión reducida. Se extrajo la fase acuosa restante con EtOAc (3X). Se secaron las extracciones de EtOAc recogidas sobre sulfato de sodio, se filtraron a través de un filtro con fritas y se concentraron a vacío. Se realizó la purificación con Isco (del 0% al 40% de EtOAc a lo largo de 35 min, del 40% al 100% a lo largo de 5 min, el 100% durante 10 min) para dar 11-5. Rendimiento: 1,8 g (77,0%).

Etapa E: Aminación reductora



Se disolvió el compuesto 11-5 (31 mg, 0,14 mmol) en DCM. Se añadieron el triazol (65 mg, 0,14 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (44 mg, 0,21 mmol) y ácido acético (0,013 ml, 0,21 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante la noche. Se siguió la reacción con CLEM. Tras la finalización, se lavó la reacción con agua (2X). Entonces se secó la fase de DCM sobre sulfato de sodio, se filtró con un filtro con fritas y se concentró a vacío. Se realizó la purificación con una columna Isco (del 0% al 30% de EtOAc a lo largo de 25 min, del 30% al 100% a lo largo de 10 min, el 100% durante 5 min). Rendimiento: 58,0 mg (77,0%).

Etapa F: Acilación



Se disolvió el compuesto 11-6 (58,0 mg, 0,11 mmol) en DCM en un vial con tapón de rosca. Entonces se añadieron cloruro de (S)-2-acetoxipropanoilo (0,042 ml, 0,33 mmol) y trietilamina (0,046 ml, 0,33 mmol). Se selló el vial y se calentó hasta 40 grados Celsius. Se agitó la reacción a 40 grados Celsius durante la noche. Tras la finalización de la reacción, se eliminó el disolvente a vacío. Se llevó la mezcla de reacción a acetonitrilo y agua, y se separaron los isómeros usando cromatografía de fase inversa. El isómero S mostró un tiempo de retención de 1,29 minutos en CLEM; el isómero R mostró un tiempo de retención de 1,33 minutos. Rendimiento del isómero S: 15,4 mg (20,7%). Rendimiento del isómero R: 15,9 mg (21,4%).

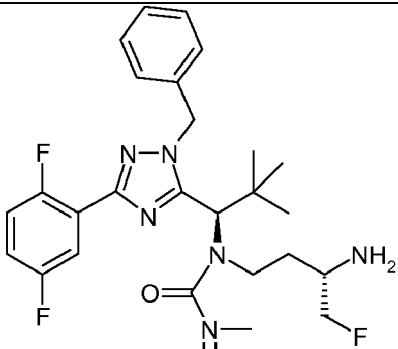
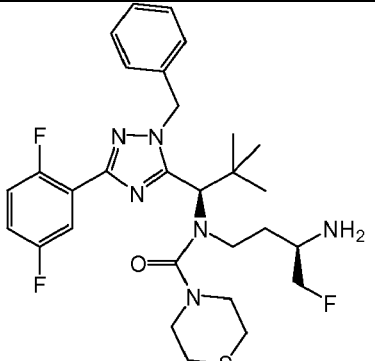
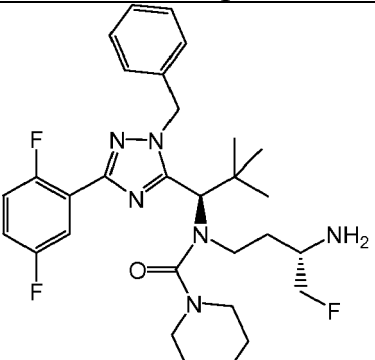
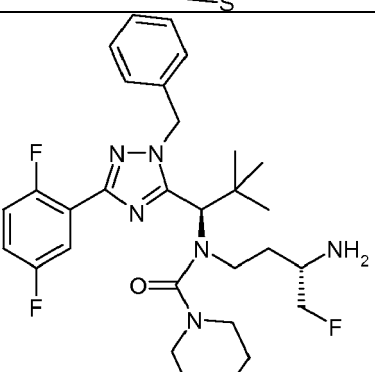
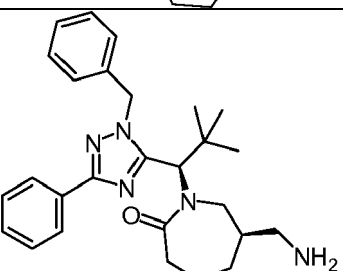
Los compuestos 1-15, y 18-86 en la tabla a continuación se prepararon usando la metodología descrita en los ejemplos y métodos previos. Los compuestos 16 y 17 son compuestos proféticos y también pueden prepararse de una manera similar. Los materiales de partida usados en la síntesis son reconocibles por un experto en la técnica y están disponibles comercialmente o pueden prepararse usando métodos conocidos. Los compuestos en la tabla 1 se nombraron usando AutoNom 2000 (*Automatic Nomenclature*, nomenclatura automática) para ISIS/Base, que implementa la nomenclatura normalizada de la IUPAC. En una realización, se proporciona un estereoisómero de uno cualquiera de los compuestos en la tabla 1. En un aspecto, el estereoisómero es un enantiómero. En otro aspecto, el estereoisómero es un diastereómero.

TABLA 1

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
1		551,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutyl)-N-((R)-1-(1-benzil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,2-dimetilpropil)nicotinamida

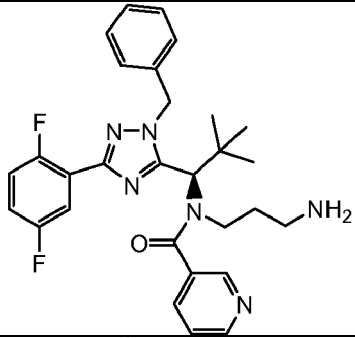
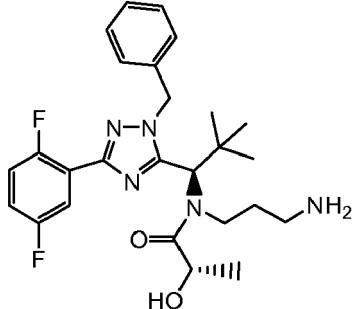
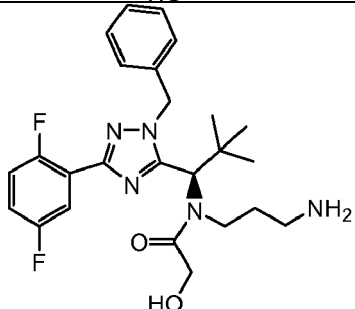
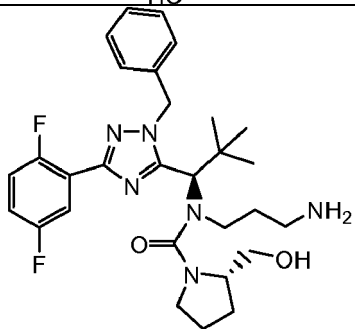
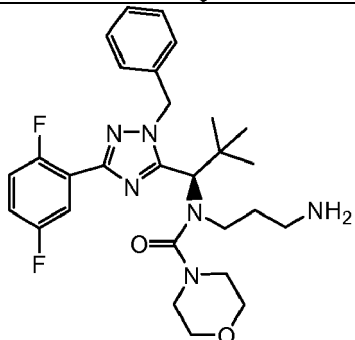
Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
2		559,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,2-dimetilpropil)morfolin-4-carboxamida
3		518,3	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,2-dimetilpropil)-2-metoxiacetamida
4		504,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiacetamida
5		557,3	N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,2-dimetilpropil)piperidin-1-carboxamida
6		559,3	N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,2-dimetilpropil)morfolin-4-carboxamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
7		587,3	(2S,6R)-N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida
8		517,3	1-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-1-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-3,3-dimetilurea
9		503,2	1-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-1-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-3-metilurea
10		587,3	(2S,6R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida
11		517,3	1-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-1-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-3,3-dimetilurea

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
12		503,2	1-((S)-3-amino-4-fluorobutyl)-1-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,2-dimetilpropil)-3-metilurea
13		575,2	N-((R)-3-amino-4-fluorobutyl)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,2-dimetilpropil)tiomorfolin-4-carboxamida
14		575,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutyl)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,2-dimetilpropil)tiomorfolin-4-carboxamida
15		557,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutyl)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,2-dimetilpropil)piperidin-1-carboxamida
16			(R)-6-(aminometil)-4-((R)-1-(1-bencil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-2,2-dimetilpropil)-1,4-oxazepan-3-ona

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
17			(S)-6-(aminometil)-4-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-1,4-oxazepan-3-ona
18		504,2	N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiacetamida
19		551,2	N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)nicotinamida
20		607,2	N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxotiomorfolin-4-carboxamida
21		607,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxotiomorfolin-4-carboxamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
22		573,3	(2R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutyl)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida
23		573,3	(2S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutyl)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida
24		573,3	(2R)-N-((R)-3-amino-4-fluorobutyl)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida
25		573,3	(2S)-N-((R)-3-amino-4-fluorobutyl)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida
26		518,2	(2S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutyl)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxipropanamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
27		519,2	N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)nicotinamida
28		486,2	(2S)-N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
29		472,2	N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiacetamida
30		541,1	(2S)-N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida
31		527,2	N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)morfolin-4-carboxamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
32		555,2	(2S,6R)-N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida
33		604,1	N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-4-(metilsulfonil)piperazin-1-carboxamida
34		518,2	(2S)-N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
35		559,2	(2S)-N-((S)-3-amino-2-fluoropropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida
36		573,2	(2S,6R)-N-((S)-3-amino-2-fluoropropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
37		490,2	N-((S)-3-amino-2-fluoropropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiacetamida
38		544,2	(2S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-tetrahydrofuran-2-carboxamida
39		544,2	(2S)-N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-tetrahydrofuran-2-carboxamida
40		565,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-3-carboxamida
41		551,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)isonicotinamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
42		551,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)picolinamida
43		566,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(metilsulfonil)acetamida
44		537,2	N-((S)-3-amino-2-fluoropropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)nicotinamida
45		504,2	(2S)-N-((S)-3-amino-2-fluoropropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
46		582,2	N-((R)-1-(2-(3-bromobencil)-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-2-hidroxiacetamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
47		596,2	(2S)-N-((R)-1-(2-(3-bromobencil)-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-yl)-2,2-dimetilpropil)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-2-hidroxiopropanamida
48		629,2	N-((R)-1-(2-(3-bromobencil)-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-yl)-2,2-dimetilpropil)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)nicotinamida
49		628,2	N-((R)-1-(2-(3-bromobencil)-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-yl)-2,2-dimetilpropil)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)benzamida
50		550,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(5-cloro-2-fluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-yl)-2,2-dimetilpropil)-2-metoxiacetamida
51		520,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(5-cloro-2-fluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-yl)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiacetamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
52		534,2	(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
53		566,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)benzamida
54		580,3	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-4-metilbenzamida
55		567,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)nicotinamida
56		622,2	(R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-bromobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)tetrahidrofuran-2-carboxamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
57		622,2	(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-bromobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)tetrahidrofuran-2-carboxamida
58		544,3	(R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)tetrahidrofuran-2-carboxamida
59		543,3	(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-cianobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
60		575,3	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)morfolin-4-carboxamida
61		603,3	(2S,6R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
62		552,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)benzamida
63		566,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-4-metilbenzamida
64		520,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-2-metoxiacetamida
65		506,2	N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-2-hidroxiacetamida
66		520,2	(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-2-hidroxipropanamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
67		532,3	(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-metoxipropanamida
68		532,3	(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-metilbencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxipropanamida
69		601,3	(2S,6R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-metilbencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida
70		518,3	(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(3,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxipropanamida
71		550,2	(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxipropanamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
72		587,3	(2S,6R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(3,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida
73		536,3	(S)-N-((S)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
74		536,3	(S)-N-((R)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
75		550,3	(S)-N-((R)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-metilbencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
76		561,2	(S)-N-((S)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-cianobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
77		561,2	(S)-N-((R)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-cianobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
78		604,2	(S)-N-((R)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
79		550,3	(S)-N-((S)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-metilbencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
80		604,2	(S)-N-((S)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
81		614,2	(S)-N-((S)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-bromobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
82		614,2	(S)-N-((R)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-bromobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida

Compuesto	Estructura	MH ⁺	Nombre
83		534,2	(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2-cloro-5-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
84		591,3	(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-3-(hidroximetil)morfolin-4-carboxamida
85		578,3	(S)-N-((S)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-isopropilbencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida
86		578,3	(S)-N-((R)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-isopropilbencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida

Ejemplo 12

Ensayo para determinar la actividad de KSP

Este ejemplo proporciona un ensayo *in vitro* representativo para determinar la actividad de KSP *in vitro*. Se adquirieron microtúbulos purificados obtenidos de cerebro bovino de Cytoskeleton Inc. (Denver, Colorado, EE.UU.). Se clonó el dominio motor de KSP humana (Eg 5, KNSL1), se expresó y se purificó hasta más del 95% de homogeneidad. Se adquirió Biomol Green de Affinity Research Products Ltd. (Matford Court, Exeter, Devon, Reino Unido). Se diluyeron los microtúbulos y la proteína motora KSP (es decir, el dominio motor de KSP) en tampón de ensayo (Tris-HCl 20 mM (pH 7,5), MgCl₂ 1 mM, DTT 10 mM y BSA 0,25 mg/ml) hasta una concentración final de microtúbulos 35 µg/ml y KSP 45 nM. Entonces se preincubó la mezcla de microtúbulos/KSP a 37°C durante 10 min para promover la unión de KSP a microtúbulos.

A cada pocillo de la placa de prueba (placa de 384 pocillos) que contenía 1,25 µl de inhibidor o compuesto de prueba en DMSO (o DMSO sólo en el caso de los controles) se le añadieron 25 µl de disolución de ATP (ATP diluido hasta una concentración de 300 µM en tampón de ensayo) y 25 µl de la disolución de microtúbulos/KSP descrita anteriormente. Se incubaron las placas a TA durante 1 hora. Tras la incubación, se añadieron 65 µl de Biomol Green (un colorante a base de verde malaquita que detecta la liberación de fosfato inorgánico) a cada pocillo. Se incubaron

las placas durante 5-10 minutos adicionales, entonces se determinó la absorbancia a 630 nm usando un lector de placas Victor II. La cantidad de absorbancia a 630 nm se correspondía con la cantidad de actividad de KSP en las muestras. Entonces se determinó la CI_{50} de cada inhibidor o compuesto de prueba basándose en la disminución de la absorbancia a 630 nm a cada concentración, por medio de regresión no lineal usando el software de análisis de datos o bien XLFit para Excel o bien Prism de GraphPad Software Inc.

Los compuestos preferidos de la invención tienen una actividad biológica tal como se mide mediante una CI_{50} de menos de aproximadamente 1 mM en los protocolos de ensayo descritos en el ejemplo 12, teniendo las realizaciones preferidas una actividad biológica de menos de aproximadamente 25 μ M, teniendo las realizaciones particularmente preferidas una actividad biológica de menos de aproximadamente 1000 nM, y teniendo las realizaciones más preferidas una actividad biológica de menos de aproximadamente 100 nM.

Cuando se someten a prueba en este ensayo, los compuestos 71, 85 y 86 en la tabla 1 presentaron valores de CI_{50} mayores de 1 μ M. Los compuestos 77, 78 y 80 presentaron valores de CI_{50} mayores de 100 nM y menores de o iguales a 1 μ M. Los compuestos 1-15, 18-70, 72-76, 79 y 81-84 en la tabla 1 presentaron valores de CI_{50} menores de o iguales a 100 nM.

Ejemplo 13

Inhibición de la proliferación celular en líneas de células tumorales tratadas con inhibidores de KSP

Se sembraron en placa las células en placas de 96 pocillos a densidades de aproximadamente 500 células por pocillo de una placa de 96 pocillos y se permite que crezcan durante 24 horas. Entonces se tratan las células con diversas concentraciones de compuestos durante 72 horas. Entonces, se añaden 100 μ l de CellTiter Glo. CellTiter Glo es un ensayo basado en tetrazolio que usa el reactivo 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) (patente estadounidense n.º 5.185.450) (véase el número de catálogo de productos de Promega G3580, ensayo de proliferación celular CellTiter 96 Aqueous One Solution). Entonces se incuban las células en la oscuridad durante 30 minutos. Se determina la cantidad de luminiscencia para cada pocillo usando un lector de placas Walloc Trilux, que se correlaciona con el número de células por pocillo. El número de células viables en los pocillos que reciben sólo DMSO (0,5%) sirve como indicación de una inhibición del 0%, mientras que los pocillos sin células sirven como una inhibición del crecimiento celular del 100%. Se determina gráficamente la concentración de compuesto que da como resultado una inhibición del crecimiento del 50% (IC_{50}) a partir de curvas de dosis-respuesta sigmoideas de valores de dosis transformados logarítmicamente frente a recuentos de células (porcentaje del control) a las 72 horas de exposición continua a los compuestos.

Las líneas celulares usadas se enumeran a continuación.

El ensayo de proliferación celular se realiza tal como se describió anteriormente.

Líneas de células cancerosas

Colo 205- carcinoma de colon

RPMI 1640 + FBS al 10% + L-glutamina al 1% + P/S al 1% + pir. de Na al 1% + Hepes + glucosa 4,5 g/l + bicarb. de Na al 1%

MDA 435 - cáncer de mama - alta expresión de met

EMEM+ FBS al 10% + P/S al 1% + L-glutamina al 1% + NEAA al 1% + pir. de Na al 1% + vitaminas al 1%

HCT-15 y HCT116 - carcinoma de colon

RPMI 1640 + FBS al 10% + L-glutamina al 1% + P/S al 1%

Líneas celulares resistentes a fármacos

KB3.1 - carcinoma epidérmico de colon; línea celular original

Iscove + FBS al 10% + L-glutamina al 1% + P/S al 1%

KBV1 - línea celular resistente a múltiples fármacos asociada con glicoproteína p

RPMI 1640 + FBS al 10% + L-glutamina al 1% + P/S al 1% + vinblastina 0,2 ug/ml

KB85 - línea celular resistente a múltiples fármacos asociada con glicoproteína p

DMEM + FBS al 10% + L-glutamina al 1% + P/S al 1% + colchicina 10 ng/ml

- 5 Los compuestos preferidos de la invención tienen una actividad biológica tal como se mide mediante una IC_{50} de menos de aproximadamente 1 mM en los protocolos de ensayo descritos teniendo algunas realizaciones una actividad biológica de menos de aproximadamente 25 μ M, teniendo otras realizaciones una actividad biológica de menos de aproximadamente 1000 nM, y teniendo todavía otra realización una IC_{50} de menos de aproximadamente 100 nM.

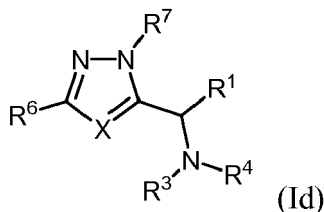
Ejemplo 14

- 10 Protocolo de ensayo en agar blando clonogénico

- Se siembran en placa células cancerosas humanas a una densidad de 3×10^5 células por pocillo en una placa de 6 pocillos. El día siguiente, se añade un compuesto de interés a una determinada concentración a cada pocillo. Tras 24 y 48 horas de incubación, se recogen las células, se lavan y se cuentan. Se realizan las siguientes etapas usando el robot Multimek 96. Entonces, se siembran en placa 500 células viables por pocillo en una placa de 96 pocillos que está recubierta con PoliHema para impedir la unión de las células al fondo del pocillo. Se funde agarosa (disolución madre al 3%), se diluye en medio calentado y se añade a las células hasta una concentración final del 0,5%. Tras solidificarse el agar blando, se incuban las placas a 37°C durante 6 días. Se añade el colorante azul Alamar a las células y se incuban las placas durante 6 horas adicionales. Se mide el cambio de densidad óptica en un lector de placas Tecan y se considera que se correlaciona con el número de colonias formadas en el agar blando. Una célula cancerosa puede crecer sobre el agar y por tanto mostrará un aumento en la densidad óptica. Una lectura de densidad óptica disminuida significa que las células cancerosas están inhibiéndose. Se contempla que los compuestos de esta invención presentarán una disminución en la densidad óptica.
- 15
- 20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (Id) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

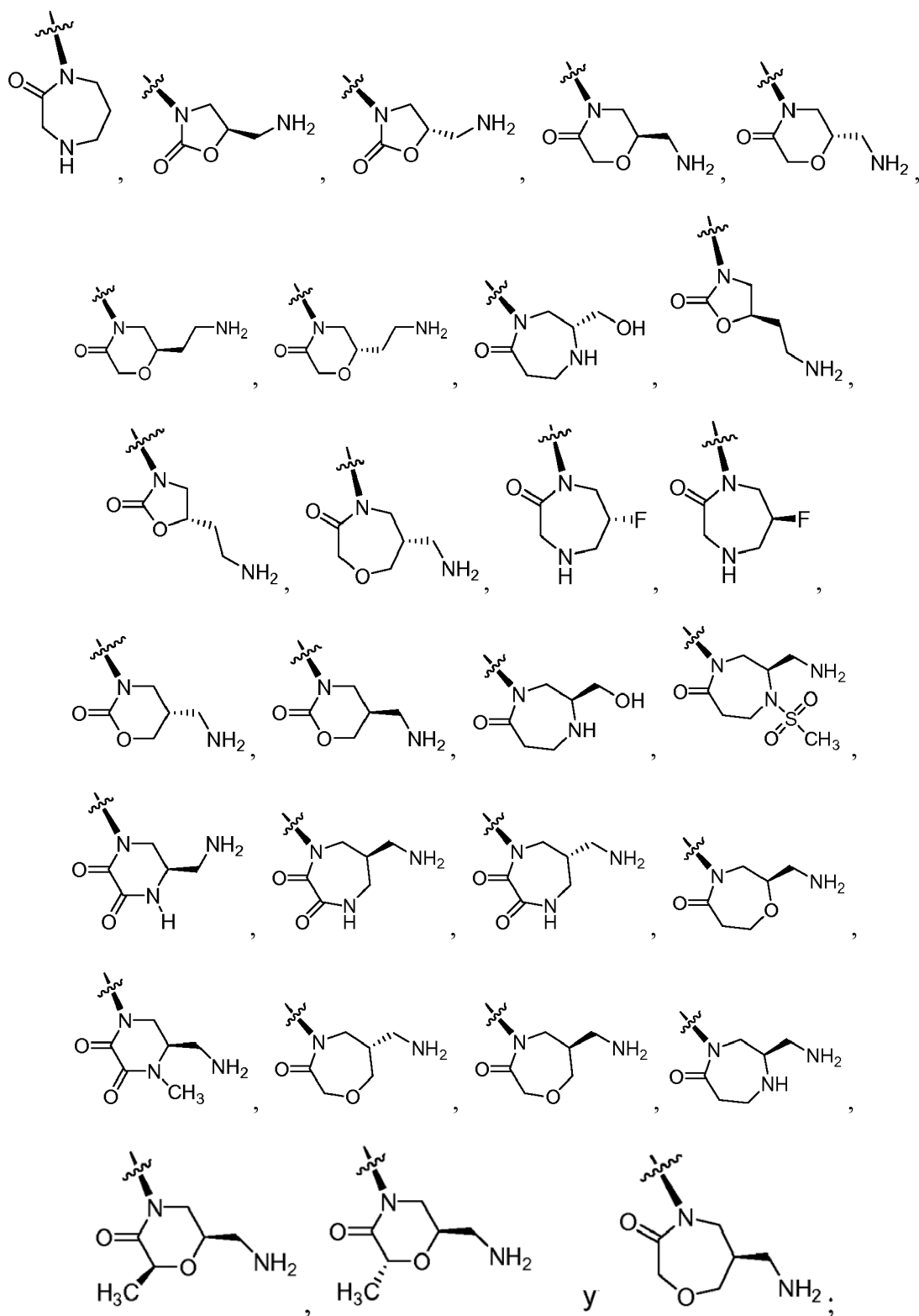
5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono;

R^3 es $-L^1-A^1$ en donde $L^1 = -CO$

R^4 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, piperidin-4-ilo, $-(CH_2)_2-NH_2$, $-CH_2$ -azetidín-3-ilo, $-CH_2$ -(2,5-dihidropirrol-3-ilo), $-(CH_2)_3$ -imidazol-1-ilo, $-CH_2$ -(1H-imidazol-4-ilo), $-CH_2$ -piridin-3-ilo, $-CH_2$ -(2-hidroxipiridin-4-ilo), $-CH_2$ -(6-hidroxipiridin-3-ilo), $-CH_2$ -morfolín-2-ilo, $-CH_2$ -pirrolidin-3-ilo, $-CH_2$ -(3-fluoropirrolidin-3-ilo), $-CH_2$ -(3-hidroxipirrolidin-3-ilo),
 10 $-CH_2$ -(4-fluoropirrolidin-3-ilo), $-CH_2$ -(4-hidroxipirrolidin-3-ilo), $-CH_2$ -(2-hidroximetilpirrolidin-3-ilo), $-CH_2$ -piperidin-3-ilo, $-CH_2$ -[1H-(1,2,3-triazol-4-ilo)], $-CH_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-(CH_2)_3-OH$, $-(CH_2)_3-O(CO)$ -fenilo, $-(CH_2)_3-NH_2$, $-(CH_2)_3-NHCH_3$, $-(CH_2)_3-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_3-NHOCH_3$, $-(CH_2)_3-NHSO_2CH_3$, $-(CH_2)_3NH$ -(5-cianopiridin-2-ilo), $-(CH_2)_3NH$ -ciclopropilo, $-(CH_2)_3NH$ -ciclobutilo, $-(CH_2)_3$ -(1H-imidazol-2-ilo), $-(CH_2)_3$ -(2-hidroxietilpiperidin-1-ilo), $-(CH_2)_3NH$ -(2-hidroximetilfenilo), $-(CH_2)_3NH$ -(5-trifluorometilpiridin-2-ilo), $-(CH_2)_3NHCH_2$ -ciclopropilo, $-(CH_2)_3NHCH_2$ -{5-(piridin-3-ilo)-1H-indazol-3-ilo},
 15 $-(CH_2)_3NHCH_2$ -(5-metoxi-1H-indazol-3-ilo), $-(CH_2)_3NHCH_2$ -(6-fluoro-1H-indazol-3-ilo), $-CH_2CHOHCH_2NH_2$, $-CH_2CH(CH_2OH)CH_2NH_2$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2$ -(4-metilpiperazin-1-ilo), $-(CH_2)_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)C(O)OH$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)CH_2C(O)NH_2$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)CH_3$, $-(CH_2)_3NHC(O)CH_2NH_2$, $-(CH_2)_3NHC(O)CH(NH_2)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CHFCH_2NH_2$, $-(CH_2)_2NHC(O)CH_2NH_2$, $-(CH_2)_3-NHCH_2CH_2OH$, $-(CH_2)_3-NHCH_2CO_2H$, $-(CH_2)_3NHCH_2CO_2CH_2CH_3$, $-(CH_2)_3-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-(CH_2)_3-NHCH(CH_2OH)_2$, $-(CH_2)_3CH_3$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)CH_2OH$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2NH_2$,
 20 $-(CH_2)_2CH(NH_2)CH_2OCH_3$, $-(CH_2)_2CH(NH_2)CH_2F$, $-CH_2CHFCH(NH_2)CH_2OH$ y $-(CH_2)_2$ -espirocilcopropil- NH_2 ;

A^1 se selecciona del grupo que consiste en alquilo que tiene desde 1 hasta 6 átomos de carbono sustituido con hidroxilo, NR^8R^9 , 1,3-benzotiadiazol-4-ilo, *t*-butoxilo, butoxilo, *n*-butoxilo, ciclohexilo, 2,2-dimetilpropoxilo, etoxilo,
 25 furan-3-ilo, isoxazol-3-ilo, metoxilo, metilo, 2-metilpropoxilo, fenilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, *n*-propoxilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, pirazin-2-ilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, 1H-tetrazol-1-ilo, 2H-tetrazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, 1,3,4-tiadiazol-2-ilo, 1,3-benzotiadiazol-6-ilo, 3,3-dihidrobenczo[1,2,3]tiadiazol-4-ilo, bencimidazol-2-ilo, bencimidazol-6-ilo, benzo[1,2,5]tiadiazol, benzoxadiazol-4-ilo, ciclopentilo, imidazol-4-ilo, indazol-6-ilo, isooxazol-5-ilo, morfolín-2-ilo, morfolino, oxazol-4-ilo, piperidin-N-ilo, pirazol-3-ilo, pirrolidin-2-ilo, pirrolidin-3-ilo, pirrolidin-N-ilo, tetrazol-5-ilo, tiadiazol-4-ilo, 5-metil-2H-imidazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 4-*t*-butilfenilo, 2-clorofenilo, 2-cloro-6-metilpirid-4-ilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 6-cloropiridin-3-ilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 1-etil-3-metil-1H-pirazol-5-ilo, 2-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilisoxazol-3-ilo, 5-metilisoxazol-4-ilo, 4-metilfenilo, 1-metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-5-cloro-1H-pirazol-4-ilo, 5-metil-1H-pirazol-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, 2-pirrolidin-3-ilfenilo, 4-(trifluorometil)fenilo, 6-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 2,5-dimetiloxazol-4-ilo, 2-aminotiazol-4-ilo, 4-metilpirazol-5-ilo, 3-trifluorometilpirazol-4-ilo, 2-metil-3-trifluorometilpirazol-5-ilo, 4-cloro-1,3-dimetilpirazolo[3,4]piridina, y 1-metilbencimidazol-2-ilo, 3-[(aminoacetil)amino]ciclohexilo, 3-(2-aminoetilsulfonilamino)ciclohexilo, 1-metilpiperazin-4-ilo, 1-metilcarbonilpiperidin-4-ilo, 1-metoxicarbonilpiperidin-4-ilo, quinuclidin-3-ilo, 2-oxopirrolidin-5-ilo, 2-oxopirrolidin-4-ilo, 2-oxo-dihidrofuran-5-ilo, 2-oxotiazolidin-4-ilo, y 3-hidroxipirrolidin-5-ilo, 2-(hidroximetil)pirrolidin-1-ilo, 3-amino-2-oxo-1(2H)-piridinilmetilo, cianometilo, (N,N-dimetilamino)metilo, etoximetilo, p-fluorofenoximetilo, hidroximetilo, 1H-imidazol-1-ilmetilo, metoximetilo, (N-metilamino)metilo, metilsulfonilmetilo, (5-metil-1H-tetrazol-1-ilo)metilo, (5-metil-2H-tetrazol-2-ilo)metilo, morfolín-4-ilmetilo, 1H-pirazol-1-ilmetilo, 1H-1,2,3-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,3-triazol-2-ilmetilo, 1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo, 2H-1,2,4-triazol-2-ilmetilo, 4H-1,2,4-triazol-4-ilmetilo, 1H-tetrazol-1-ilmetilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 2H-tetrazol-2-ilmetilo, imidazol-4-ilmetilo, 1-metilpirazol-3-ilmetilo, piperidin-4-ilmetilo, trifluorometilo, dimetilaminoetilo, y 2-oxo-3-aminopirrolidin-1-ilmetilo;

45 o A^1 y R^4 junto con los átomos unidos respectivamente a los mismos se unen para formar un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido de cinco a siete miembros seleccionado del grupo que consiste en:



5

X es CH o N;

10

R⁶ se selecciona de fenilo, 3-clorofenilo, 3-fluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 3-bromofenilo, 2-fluoro-5-clorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 3-clorofenilo, 4-cianofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-metilfenilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, 2-trifluorometilfenilo y 3-trifluorometilfenilo,

R⁷ es -L²-A² en el que L² es alquileno C₁-C₅ y A² se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 6-aminopiridin-2-ilo,

3-clorofenilo, 3-cianofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-hidroxifenilo, 3-metoxifenilo, 1-(5-metil)-isoxazol-3-ilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, tiazol-4-ilo, 5-trifluorometilfuran-2-ilo, 3-bromofenilo y 3-trifluorometilfenilo;

5 R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo;

R^9 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metilo, hidroximetilo, metoximetilo, metoxietilo, furan-2-ilmetilo, 2-hidroxietilo, ciclopropilo, isopropilo, 4-cianofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2,3,5-trifluorofenilo, 3,5-dinitrofenilo, fenilo, tiofen-2-ilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 2,6-dicloropiridin-4-ilo, tetrahidropiran-4-ilo o 4-(etoxicarbonil)piperidin-4-ilo;

10 o R^8 y R^9 junto con el átomo de nitrógeno colgante a los mismos se unen para formar un heterocicloalquilo o heterocicloalquilo sustituido seleccionado del grupo que consiste en tiamorfolin-N-ilo, 1,1-dioxotiamorfolin-N-ilo, 1-oxotiamorfolin-1-ilo, 2-(aminometilen)pirrolidin-N-ilo, 2-(metoxicarbonil)pirrolidin-N-ilo, 2,6-dimetilmorfolin-N-ilo, 3-hidroxipiperidin-N-ilo, 3-hidroxipirrolidin-N-ilo, 4-(butil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(ciclopropil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(dimetilamino)piperidin-N-ilo, 4-(etoxicarbonil)piperazin-N-ilo, 4-(etilsulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(isopropil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(metilcarbonil)piperazin-N-ilo, 4-(metilsulfonil)piperidin-N-ilo, 4-(metilsulfonil)piperazin-N-ilo, 4-(morfolin-N-il)piperidin-N-ilo, 4-(piperidin-N-il)piperidin-N-ilo, 4-(propil sulfonil)piperazin-N-ilo, 4-ciclohexilpiperazin-N-ilo, 4-hidroxipiperidin-N-ilo, 4-isopropilpiperazin-4-ilo, 4-metilpiperidin-N-ilo, isoxazolidin-2-ilo, morfolin-N-ilo, piperazin-N-ilo, piperidin-N-ilo, 2-(hidrazinocarbonil)pirrolidin-N-ilo y pirrolidin-N-ilo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es N.

20 3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que X es CH.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 se selecciona del grupo que consiste en isopropilo, t-butilo y propilo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A^1 es NR^8R^9 .

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R^8 es hidrógeno.

25 7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R^8 y R^9 son hidrógeno.

8. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R^9 es un hidroxilo.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que L^2 es metileno y A^2 se selecciona del grupo que consiste en fenilo, 3-fluorofenilo o 3-hidroxifenilo.

10. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^7 es bencilo.

30 11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es $-(CH_2)_3NH_2$, $-CH_2CH(F)CH_2NH_2$, $-(CH_2)_2CH(CH_2F)NH_2$, $-(CH_2)_2CH(CH_2OCH_3)NH_2$, $-(CH_2)_2CH(CH_3)NH_2$, $-(CH_2)_2C(CH_3)_2NH_2$ o $-(CH_2)_2CH(CH_2OH)NH_2$.

12. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de

N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)nicotinamida;

35 N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)morfolin-4-carboxamida;

N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-metoxiacetamida;

40 N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiacetamida;

N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)piperidin-1-carboxamida;

N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)morfolin-4-

carboxamida;

(2S,6R)-N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;

5 1-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-1-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-3,3-dimetilurea;

1-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-1-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-3-metilurea;

(2S,6R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;

10 1-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-1-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-3,3-dimetilurea;

1-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-1-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-3-metilurea;

N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)tiomorfolin-4-carboxamida;

15 N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)tiomorfolin-4-carboxamida;

N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)piperidin-1-carboxamida;

(R)-6-(aminometil)-4-((R)-1-(1-bencil-3-fenil-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-1,4-oxazepan-3-ona; y

(S)-6-(aminometil)-4-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-1,4-oxazepan-3-ona;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de

N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiacetamida;

25 N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)nicotinamida;

N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxotiomorfolin-4-carboxamida;

N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-1,1-dioxotiomorfolin-4-carboxamida;

30 (2R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida;

(2S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida;

35 (2R)-N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida;

(2S)-N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida;

(2S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxipropanamida;

- N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)nicotinamida;
- (2S)-N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiacetamida;
- 5 (2S)-N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)morfolin-4-carboxamida;
- 10 (2S,6R)-N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;
- N-(3-aminopropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-4-(metilsulfonil)piperazin-1-carboxamida;
- (2S)-N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;
- 15 (2S)-N-((S)-3-amino-2-fluoropropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxamida;
- (2S,6R)-N-((S)-3-amino-2-fluoropropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;
- 20 N-((S)-3-amino-2-fluoropropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiacetamida;
- (2S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;
- (2S)-N-((R)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;
- 25 N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-6-metilpiridin-3-carboxamida;
- N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)isonicotinamida;
- 30 N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)picolinamida;
- N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-(metilsulfonil)acetamida;
- N-((S)-3-amino-2-fluoropropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)nicotinamida;
- 35 (2S)-N-((S)-3-amino-2-fluoropropil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;
- N-((R)-1-(2-(3-bromobencil)-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-2-hidroxiacetamida;
- 40 (2S)-N-((R)-1-(2-(3-bromobencil)-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-2-hidroxiopropanamida;
- N-((R)-1-(2-(3-bromobencil)-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-N-((S)-3-amino-4-

fluorobutil)nicotinamida;

N-((R)-1-(2-(3-bromobencil)-5-(2,5-difluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)benzamida;

5 N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(5-cloro-2-fluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-metoxiacetamida;

N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(2-bencil-5-(5-cloro-2-fluorofenil)-2H-1,2,4-triazol-3-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiacetamida;

(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

10 N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)benzamida;

N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-4-metilbenzamida;

15 N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)nicotinamida;

(R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-bromobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-bromobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

20 (R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-cianobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

25 N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)morfolin-4-carboxamida;

(2S,6R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;

N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)benzamida;

30 N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-4-metilbenzamida;

N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-2-metoxiacetamida;

N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-2-hidroxiacetamida;

35 (S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-metoxipropanamida;

40 (S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-metilbencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

(2S,6R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-metilbencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-

dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;

(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(3,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

5 (S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(3,5-diclorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

(2S,6R)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(3,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2,6-dimetilmorfolin-4-carboxamida;

(S)-N-((S)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

10 (S)-N-((R)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

(S)-N-((R)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-metilbencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

15 (S)-N-((S)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-cianobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

(S)-N-((R)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-cianobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

(S)-N-((R)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

20 (S)-N-((S)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-metilbencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

(S)-N-((S)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-(trifluorometil)bencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

25 (S)-N-((S)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-bromobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

(S)-N-((R)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(1-(3-bromobencil)-3-(2,5-difluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

(S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(2-cloro-5-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

30 (S)-N-((S)-3-amino-4-fluorobutil)-N-((R)-1-(1-bencil-3-(5-cloro-2-fluorofenil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2-metilpropil)-3-(hidroximetil)morfolin-4-carboxamida;

(S)-N-((S)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-isopropilbencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida; y

35 (S)-N-((R)-3-amino-4,4-difluorobutil)-N-((R)-1-(3-(2,5-difluorofenil)-1-(3-isopropilbencil)-1H-1,2,4-triazol-5-il)-2,2-dimetilpropil)-2-hidroxiopropanamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

40 15. Composición según la reivindicación 14, que comprende además al menos un agente adicional para el tratamiento de cáncer.

16. Composición según la reivindicación 15, en la que el agente adicional para el tratamiento de cáncer se

selecciona del grupo que consiste en irinotecán, topotecán, gemcitabina, imatinib, trastuzumab, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, paclitaxel, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, antraciclinas, rituximab y trastuzumab.

5 17. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 13 - 16, para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular.

18. Composición para su uso según la reivindicación 17, en la que la enfermedad proliferativa celular es cáncer.

10 19. Composición para su uso según la reivindicación 18, en la que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón y bronquios; de próstata; de mama; de páncreas; de colon y recto; de tiroides; de estómago; de hígado y conducto biliar intrahepático; de riñón y pelvis renal; de vejiga urinaria; de cuerpo uterino; de cuello uterino; de ovario; mieloma múltiple; de esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; de cerebro; de cavidad bucal y faringe; de laringe; de intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma; y adenoma vellosa de colon.

20. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, para su uso en el tratamiento de cáncer.

15 21. Compuesto para su uso según la reivindicación 20, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón y bronquios; de próstata; de mama; de páncreas; de colon y recto; de tiroides; de estómago; de hígado y conducto biliar intrahepático; de riñón y pelvis renal; de vejiga urinaria; de cuerpo uterino; de cuello uterino; de ovario; mieloma múltiple; de esófago; leucemia mielógena aguda; leucemia mielógena crónica; leucemia linfocítica; leucemia mieloide; de cerebro; de cavidad bucal y faringe; de laringe; de intestino delgado; linfoma no Hodgkin; melanoma; y adenoma vellosa de colon.

20 22. Compuesto para su uso según la reivindicación 20, que comprende además la administración de un agente adicional para el tratamiento de cáncer.

25 23. Compuesto para su uso según la reivindicación 22, en el que el agente adicional para el tratamiento de cáncer se selecciona del grupo que consiste en irinotecán, topotecán, gemcitabina, imatinib, trastuzumab, 5-fluorouracilo, leucovorina, carboplatino, cisplatino, docetaxel, paclitaxel, tezacitabina, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, antraciclinas, rituximab y trastuzumab.