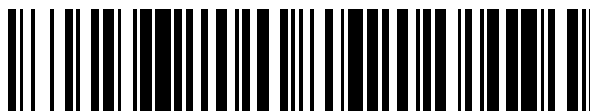


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 042**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.07.2007 E 12184747 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2537846**

54 Título: **Compuestos intermedios para preparar peptidomiméticos de Smac**

30 Prioridad:

02.08.2006 US 835000 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.02.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CHAREST, MARK G.;
CHEN, CHRISTINE HIU-TUNG;
CHEN, ZHUOLIANG;
DAI, MIAO;
HE, FENG;
LEI, HUANGSHU;
PHAM, LY LUU;
SHARMA, SUSHIL KUMAR;
STRAUB, CHRISTOPHER SEAN;
WANG, RUN-MING DAVID;
YANG, FAN y
ZAWEL, LEIGH**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 559 042 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 intermedios para preparar peptidomiméticos de Smac

5 La presente invención se refiere en general a compuestos novedosos que son productos intermedios en la preparación de compuestos novedosos que inhiben el enlace de la proteína Smac al Inhibidor de Proteínas de Apoptosis (IAP), tales compuestos son en general farmacológicamente útiles como agentes en terapias cuyo mecanismo de acción se apoye en la inhibición de la interacción de Smac/IAP, y más particularmente útiles en terapias para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer.

Antecedentes

10 La muerte celular programada tiene un papel crítico en la regulación del número de células y en la eliminación de las células estresadas o dañadas de los tejidos normales. En realidad, la red de mecanismos de señalización apoptótica inherentes en la mayoría de los tipos de células proporciona una barrera mayor para el desarrollo y progreso del cáncer humano. Debido a que la radiación y las quimioterapias más comúnmente empleadas se apoyan en la activación de las sendas apoptóticas para aniquilar las células de cáncer, las células tumorales que son capaces de evadir la muerte celular programada con frecuencia llegan a ser resistentes al tratamiento.

15 Las redes de señalización de apoptosis se clasifican como intrínsecas cuando son mediadas por las interacciones de receptor de muerte-ligando, o bien como extrínsecas cuando son mediadas por estrés celular y permeabilización mitocondrial. Ambas sendas convergen finalmente en las Caspasas individuales. Una vez activadas, las Caspasas disocian un número de sustratos relacionados con la muerte celular, efectuando la destrucción de la célula.

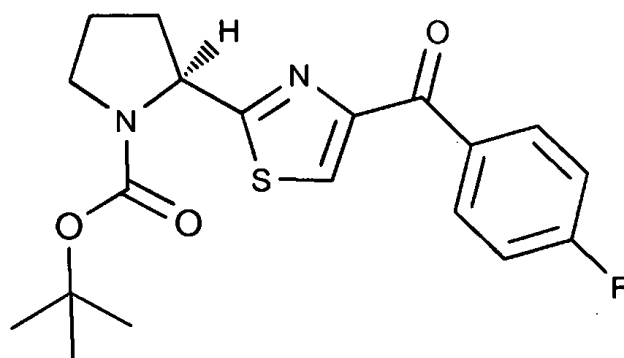
20 Las células tumorales han ideado un número de estrategias para circunvenir la apoptosis. Un mecanismo molecular recientemente reportado involucra la sobre-expresión de miembros de la familia de IAP. Los inhibidores de las proteínas de apoptosis sabotean la apoptosis mediante su interacción directa con, y la neutralización de, las Caspasas. Los inhibidores de proteínas de apoptosis prototipo, XIAP y cIAP, tienen tres dominios funcionales referidos como los dominios BIR 1, 2 y 3. El dominio BIR3 interactúa directamente con la Caspasa 9, e inhibe su capacidad para enlazarse y disociar su sustrato natural, la Pro-caspasa 3.

25 Se ha reportado que una proteína mitocondrial pro-apoptótica, Smac (también conocida como DIABLO), es capaz de neutralizar XIAP y/o cIAP mediante su enlace con un bolsillo de enlace de péptido (sitio de enlace de Smac) sobre la superficie de BIR3, precluyendo de esta manera la interacción entre XIAP y/o cIAP y la Caspasa 9. La presente invención se refiere a productos intermedios para preparar moléculas terapéuticas que se enlazan con el bolsillo de enlace de Smac, promoviendo de esta manera la apoptosis en las células que se dividen rápidamente. Estas moléculas terapéuticas son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer.

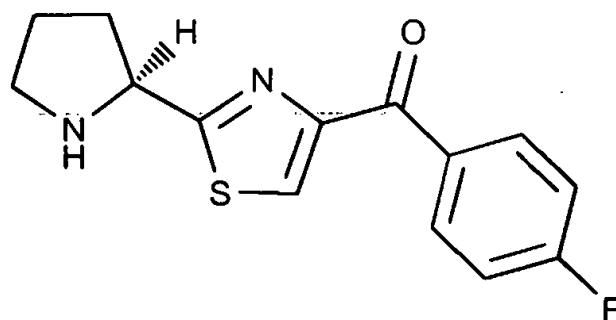
30 La WO 2005/097791 describe derivados amida que inhiben el enlazamiento de la proteína Smac a las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP).

Sumario de la invención

35 La presente invención se refiere a compuestos novedosos de fórmulas 6 y 7:



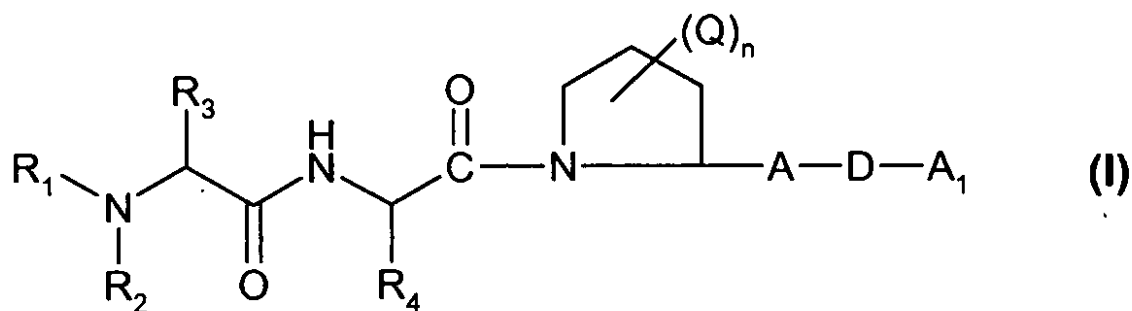
(6)



(7)

que son de uso en la preparación del compuesto novedoso compuesto A ((S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-
benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metilamino-propionamida, ejemplo 1) o sales farmacéuticamente
aceptables de los mismos.

El compuesto A es un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R₁ es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, cuyo R₁ puede estar insustituido o sustituido;

R₂ es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, cuyo R₂ puede estar insustituido o sustituido;

R₃ es H, CF₃, C₂F₅, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, CH₂-Z, o

R₂ y R₃, tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico, cuyo alquilo, alquenilo, alquinilo, o anillo heterocíclico puede estar insustituido o sustituido;

5 Z es H, OH, F, Cl, CH₃, CH₂Cl, CH₂F o CH₂OH;

R₄ es alquilo de 0 a 10 átomos de carbono, alquenilo de 0 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 0 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, en donde el grupo alquilo de 0 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo está insustituido o sustituido;

A es het, el cual puede estar sustituido o insustituido;

10 D es alquilenilo de 1 a 7 átomos de carbono o alquilenilo de 2 a 9 átomos de carbono, C(O), O, NR₇, S(O)r, C(O)-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, O-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, S(O)r-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, C(O)-arilalquilo de 0 a 10 átomos de carbono, O-arilalquilo de 0 a 10 átomos de carbono, o S(O)r-arilalquilo de 0 a 10 átomos de carbono, cuyos grupos alquilo y arilo pueden estar insustituidos o sustituidos;

r es 0, 1, ó 2;

15 A₁ es un arilo sustituido o insustituido o het insustituido o sustituido, cuyos sustituyentes sobre arilo y het son halógeno, alquilo, alcoxilo inferior, NR₅R₆, CN, NO₂ o SR₅;

20 cada Q es independientemente H, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, aril-alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, OH, O-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, (CH₂)₀₋₆-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, O-(CH₂)₀₋₆ arilo, (CH₂)₁₋₆ het, het, O-(CH₂)₁₋₆ het, -OR₁₁, C(O)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂), SR₁₁, S(O)R₁₁, S(O)₂ R₁₁, S(O)₂-N(R₁₁)(R₁₂), o NR₁₁-S(O)₂-(R₁₂), en donde alquilo, cicloalquilo y arilo están insustituidos o sustituidos;

n es 0, 1, 2 ó 3, 4, 5, 6 ó 7;

25 het es un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O y S, o un sistema de anillo fusionado de 8 a 12 miembros que incluye un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros que contiene 1, 2, ó 3 heteroátomos del anillo seleccionados a partir de N, O y S, cuyo het está insustituido o sustituido;

30 R₁₁ y R₁₂ son independientemente H, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, (CH₂)₀₋₆-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, (CH₂)₀₋₆-(CH)₀₋₁(arilo)₁₋₂, C(O)-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, -C(O)-(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -C(O)-O-(CH₂)₀₋₆-arilo, -C(O)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenilo, C(O)-NH-(CH₂)₀₋₆-arilo, C(O)-(CH₂)₀₋₆-arilo, C(O)-(CH₂)₁₋₆-het, -C(S)-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, -C(S)-(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, -C(S)-O-(CH₂)₀₋₆-arilo, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-O-fluorenilo, C(S)-NH-(CH₂)₀₋₆-arilo, -C(S)-(CH₂)₀₋₆-arilo, o C(S)-(CH₂)₁₋₆-het, C(O)R₁₁, C(O)NR₁₁R₁₂, C(O)OR₁₁, S(O)nR₁₁, S(O)_mNR₁₁R₁₂, m = 1 ó 2, C(S)R₁₁, C(S)NR₁₁R₁₂, C(S)OR₁₁, en donde alquilo, cicloalquilo y arilo están insustituidos o sustituidos; o R₁₁ y R₁₂ son un sustituyente que facilita el transporte de la molécula a través de una membrana celular, o

35 R₁₁ y R₁₂, junto con el átomo de nitrógeno, forman het,

en donde:

los sustituyentes de alquilo de R₁₁ y R₁₂ pueden estar insustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, halógeno, OH, O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CF₃ o NR₁₁R₁₂;

40 los sustituyentes de cicloalquilo sustituido de R₁₁ y R₁₂ están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de un alqueno de 2 a 10 átomos de carbono; alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; halógeno; OH; O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CF₃; o NR₁₁R₁₂ y

het sustituido o arilo sustituido de R_{11} y R_{12} están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, nitro, CNO-C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y C(O)-O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

5 R_5 , R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo, o cicloalquil-alquilo inferior, C(O) R_5 ; S(O) R_5 , C(O)OR $_5$, C(O)N R_5R_6 , y

los sustituyentes sobre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q, y los grupos A y A_1 , son independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanoílo inferior, alcoxilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, amino, amino-alquilo inferior, di-alquilo inferior-amino, alcanoílo inferior, amino-alcoxilo inferior, nitro, ciano, ciano-alquilo inferior, carboxilo, carbalcoxilo inferior, alcanoílo inferior, ariloílo, arilo inferior-alcanoílo, carbamoílo, *N*-mono- o 10 *N,N*-di-alquilo inferior-carbamoílo, éster del ácido alquilo inferior-carbámico, amidino, guanidina, ureido, mercapto, sulfo, tioalquilo inferior, sulfoamino, sulfonamida, benzo-sulfonamida, sulfonato, sulfanil-alquilo inferior, aril-sulfonamida, aril-sulfonato sustituido por halógeno, alquilo inferior-sulfinilo, aril-sulfinilo; aril-alquilo inferior-sulfinilo, alquilo inferior-aril-sulfinilo, alquilo inferior-sulfonilo, aril-sulfonilo, aril-alquilo inferior-sulfonilo, aril-alquilo inferior-alquilo inferior-aril-sulfonilo, halógeno-alquilo inferior-mercapto, halógeno-alquilo inferior-sulfonilo, fosfono 15 (-P(=O)(OH) $_2$), hidroxi-alcoxilo inferior-fosforilo, o di-alcoxilo inferior-fosforilo, (R_a)NC(O)-NR $_{10}R_{13}$, éster del ácido alquilo inferior-carbámico o carbamatos o -NR $_8R_{14}$,

en donde:

R_8 y R_{14} pueden ser iguales o diferentes, y son independientemente H o alquilo inferior, o

20 R_8 y R_{14} , junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente puede contener uno o dos heteroátomos adicionales del anillo seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, cuyo anillo heterocíclico puede estar insustituido o sustituido con alquilo inferior, halógeno, alquenilo inferior, alquinilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, nitro, amino, alquilo inferior, amino, di-alquilo inferior-amino, ciano, carboxilo, carbalcoxilo inferior, formilo, alcanoílo inferior, oxo, carbamoílo, *N*- o *N,N*-di-alquilo inferior-carbamoílo, mercapto, o tioalquilo inferior; y

25 R_9 , R_{10} y R^*_{13} son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, arilo, aril-alquilo inferior, arilo sustituido por halógeno, aril-alquilo inferior sustituido por halógeno.

Descripción detallada de la presente invención

30 Como se utiliza en la presente, el término "arilo" se define como un radical aromático que tiene de 6 a 14 átomos de carbono del anillo, y ningún heteroátomo del anillo. El grupo arilo puede ser monocíclico, o bicíclico o tricíclico fusionado. Puede estar insustituido o sustituido por uno o más, de preferencia uno o dos sustituyentes, en donde los sustituyentes son como se describen en la presente. Como se define en la presente, la fracción de arilo puede ser completamente aromática independientemente de si es monocíclica o bicíclica. Sin embargo, si contiene más de un anillo, como se define en la presente, el término "arilo" incluye las fracciones en donde cuando menos un 35 anillo es completamente aromático, mientras que los otros anillos pueden estar parcialmente insaturados o saturados, o pueden ser completamente aromáticos. El "arilo" preferido es fenilo, naftilo, o indanilo. El arilo más preferido es fenilo.

"Het", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos de heteroarilo y heterocíclicos que contienen cuando menos un heteroátomo del anillo de S, O, o N. De una manera más específica, "het" es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S, o un 40 sistema de anillo fusionado de 8 a 12 miembros que incluye cuando menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que contiene 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S. Los ejemplos de het, como se utilizan en la presente, incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofurilo, piperidilo, piperazilo, purinilo, tetrahidropiranilo, morfolino, 1,3-diazapanilo, 1,4-diazapanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxatiapanilo, furilo, tienilo, pirrilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolidilo, pirrolidinilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, piridopirazinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, indolilo, benzofurilo, benzotiofurilo, benzindolilo, benzotienilo, pirazolilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo, morfolinilo, benzoxazolilo, pirroloquinolilo, y similares. Los heteroarilos están dentro del 45 alcance de la definición de het. Los ejemplos de los heteroarilos son piridilo, pirimidinilo, quinolilo, tiazolilo, y benzotiazolilo. El het más preferido es piridilo, pirimidinilo y tiazolilo. El het puede estar insustituido o sustituido como se describe en la presente. Se prefiere que esté insustituido, o si está sustituido, está sustituido sobre un 50 átomo de carbono por halógeno, en especial flúor o cloro, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como

metilo y etilo, alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metoxilo y etoxilo, nitro, -O-C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o -C(O)-O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamoilo, *N*-mono- o *N,N*-di-alquilo inferior-carbamoilo, éster del ácido alquilo inferior-carbámico, amidino, guanidina, ureido, mercapto, sulfo, tioalquilo inferior, sulfoamino, sulfonamida, sulfonato, sulfanilo, SCN o nitro, o sobre un átomo de nitrógeno por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metilo o etilo, -O-C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o -C(O)-O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como carbometoxilo o carboetoxilo.

Cuando dos sustituyentes, junto con un nitrógeno comúnmente enlazado, son het, se entiende que el anillo heterocíclico resultante es un anillo que contiene nitrógeno, tal como aziridina, azetidina, azol, piperidina, piperazina, morfilina, pirrol, pirazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazol, y similares, en donde el het puede estar insustituido o sustituido como se define anteriormente en la presente.

Halógeno es flúor, cloro, bromo, o yodo, en especial flúor y cloro.

A menos que se especifique de otra manera, "alquilo", ya sea el anterior o en combinación, incluye alquilo de cadena recta o ramificada, tal como metilo, etilo, propilo normal, isopropilo, butilo normal, butilo secundario, butilo terciario, pentilo normal y pentilo ramificado, hexilo normal y hexilo ramificado, y similares.

Un grupo "cicloalquilo" significa cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono que tiene de 3 a 10 átomos de carbono del anillo, y puede ser, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, o ciclo-octilo, ciclononilo, y similares. El grupo cicloalquilo puede ser monocíclico o bicíclico fusionado. Se prefiere que sea monocíclico. Más aún, el grupo cicloalquilo preferido es ciclopentilo o ciclohexilo. Más preferiblemente, cicloalquilo es ciclohexilo. El grupo cicloalquilo puede estar completamente saturado o parcialmente saturado, aunque se prefiere que esté completamente saturado. Como se define en la presente, excluye a los grupos arilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar insustituidos o sustituidos con cualquiera de los sustituyentes definidos más adelante, de preferencia halógeno, hidroxilo, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo.

Los sustituyentes que facilitan el transporte de la molécula a través de una membrana celular son conocidos por los expertos en la técnica de la química medicinal [ver, por ejemplo, Gangewar S. y colaboradores, *Drug Discovery Today*, Volumen 2, páginas 148-155 (1997), y Bundgaard H. y Moss J., *Pharma. Res.*, Volumen 7, página 885 (1990)]. En términos generales, estos sustituyentes son sustituyentes lipofílicos. Estos sustituyentes lipofílicos incluyen un alquilo de 6 a 30 átomos de carbono, el cual está saturado, mono-insaturado, poli-insaturado, incluyendo polieno interrumpido por metileno, fenilo, fenilo que está sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 9 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 9 átomos de carbono que está sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -X₁-fenilo, -X₁-fenilo que está sustituido en el anillo de fenilo por uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, X₁-cicloalquilo de 5 a 9 átomos de carbono, o X₁-cicloalquilo de 5 a 9 átomos de carbono que está sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; en donde X₁ es alquilo de 1 a 24 átomos de carbono que está saturado, mono-insaturado, o poli-insaturado, y es de cadena recta o ramificada.

Insustituido pretende significar que el único sustituyente es hidrógeno.

Excepto como se describa en la presente, cualquiera de los grupos arilo, het, alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo, puede estar insustituido o independientemente sustituido por hasta cuatro, de preferencia uno, dos, o tres sustituyentes, seleccionados a partir del grupo que consiste en: halógeno, tal como Cl o Br; hidroxilo; alquilo inferior, tal como alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono; alquilo inferior que puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes definidos en la presente; alqueno inferior; alquino inferior; alcanoilo inferior; alcoxilo inferior, tal como metoxilo; arilo, tal como fenilo o naftilo; arilo sustituido, tal como fluoro-fenilo o metoxi-fenilo; aril-alquilo inferior, tal como bencilo; amino-mono- o di-alquilo inferior, tal como di-metil-amino; alcanoilo inferior-amino-acetil-amino; amino-alcoxilo inferior, tal como etoxi-amino; nitro; ciano; ciano-alquilo inferior; carboxilo; carbalcoxilo inferior, tal como metoxi-carbonilo; *n*-propoxi-carbonilo o iso-propoxi-carbonilo; arilo inferior, tal como benzoilo; carbamoilo; *N*-mono- o *N,N*-di-alquilo inferior-carbamoilo; éster del ácido alquilo inferior-carbámico; amidino, guanidina, ureido, mercapto; sulfo; tioalquilo inferior; sulfoamino; sulfonamida; benzosulfonamida; sulfonato; sulfanil-alquilo inferior, tal como metil-sulfanilo; sulfoamino; aril-sulfonamida; aril-sulfonato sustituido o insustituido por halógeno, tal como cloro-fenil-sulfonato; alquilo inferior-sulfinilo; aril-sulfinilo; aril-alquilo inferior-sulfinilo; alquilo inferior-aril-sulfinilo; alcano inferior-sulfinilo; aril-sulfinilo; aril-alquilo inferior-sulfinilo; tal como tri-fluoro-metan-alcoxi-fosforilo, urea, y urea sustituida de la fórmula (R₉) NC(O)N(R₁₀), (R₁₃), en donde R₉, R₁₀ y R₁₃ son como se definen en la presente, tal como 3-trifluoro-metil-fenil-urea; alquil-éster de ácido carbámico o carbamatos, tales como etil-*N*-fenil-carbamato; o -NR₈R₁₄, en donde R₈ y R₁₄ pueden ser iguales o

5 diferentes, y son independientemente H; alquilo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, o propilo; o R_8 y R_{14} , junto con el átomo de N, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno del anillo, y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales del anillo seleccionados a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre (por ejemplo, piperazinilo, pirazinilo, alquilo inferior-piperazinilo, piridilo, indolilo, tiofenilo, tiazolilo, benzotiofenilo, pirrolidinilo, piperidino, o imidazolinilo, en donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido con cualquiera de los sustituyentes definidos anteriormente en la presente.

De preferencia, los grupos alquilo, cicloalquilo, y arilo anteriormente mencionados, están independientemente insustituídos o están sustituidos por alquilo inferior, arilo, aril-alquilo inferior, carboxilo, carbalcoxilo inferior, y en especial halógeno, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -CN, -SCN o nitro.

10 Como se define en la presente, el término "alquilo inferior", cuando se utiliza solo o en combinación, se refiere a alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser de cadena ramificada o recta, y es como se define anteriormente en la presente.

15 El término "alquenilo inferior" se refiere a un grupo alquenilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquenilo es un grupo hidrocarbilo que contiene cuando menos un doble enlace de carbono-carbono. Como se define en la presente, puede estar insustituído o sustituido con los sustituyentes descritos en la presente. Los dobles enlaces de carbono-carbono pueden estar entre cualesquiera dos átomos de carbono del grupo alquenilo. Se prefiere que contenga 1 ó 2 dobles enlaces de carbono-carbono, y más preferiblemente un doble enlace de carbono-carbono. El grupo alquenilo puede ser de cadena recta o ramificada. Los ejemplos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 2-metil-1-propenilo, 1,3-butadienilo y similares. El grupo alquenilo
20 preferido es etenilo.

25 El término "alquinilo inferior", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquinilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquinilo es un grupo hidrocarbilo que contiene cuando menos un triple enlace de carbono-carbono. El triple enlace de carbono-carbono puede estar entre cualesquiera dos átomos de carbono del grupo alquinilo. Se prefiere que el grupo alquinilo contenga 1 ó 2 triples enlaces de carbono-carbono, y más preferiblemente un triple enlace de carbono-carbono. El grupo alquinilo puede ser de cadena recta o ramificada. Los ejemplos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y similares. El grupo alquinilo preferido es etinilo.

30 Como se utiliza en la presente, el término "aril-alquilo" se refiere a un grupo arilo conectado con la cadena principal mediante un grupo alquileo de puente. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, naftil-metilo, y similares. El aril-alquilo preferido es bencilo. De una manera similar, grupo ciano-alquilo se refiere a un grupo ciano conectado con la cadena principal mediante un grupo alquileo de puente.

El término "alquil-arilo" por otra parte, se refiere a un grupo alquilo puenteado hasta la cadena principal a través de un grupo fenileno. Los ejemplos incluyen metil-fenilo, etil-fenilo y similares.

35 Como se utiliza en la presente, el término "alcanoílo inferior" se refiere a una cadena de alquilo inferior en donde uno de los átomos de carbono es reemplazado por un grupo C=O. El grupo C=O puede estar presente en uno de los extremos del sustituyente, o a la mitad de la fracción. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, 2-propanoílo, 1-propanoílo y similares.

El término "alcoxilo" se refiere a un grupo alquilo como se define en la presente, conectado con la cadena principal mediante un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxilo, etoxilo y similares.

40 El término "tioalquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo, como se define en la presente, conectado con la cadena principal mediante un átomo de azufre. Los ejemplos incluyen tiometilo (o mercapto-metilo), tioetilo (mercapto-etilo), y similares.

45 El término "carbalcoxilo inferior" o el sinónimo del mismo, se refiere a un grupo alcoxi-carbonilo, en donde la unión con la cadena principal es a través del grupo arilo (C(O)). Los ejemplos incluyen metoxi-carbonilo, etoxi-carbonilo, y similares.

Se debe entender que la terminología C(O) se refiere a un grupo -C=O, ya sea cetona, aldehído o ácido, o derivado de ácido. De una manera similar, S(O) se refiere a un grupo -S=O.

Como se utiliza en la presente, el término $S(O)_r$ se refiere al número de átomos de oxígeno enlazados al átomo de azufre. Cuando $r = 2$, entonces $S(O)_r = SO_2$; cuando r es 1, entonces $S(O)_r$ es SO ; y cuando $r = 0$, entonces $S(O)_r$ es S .

5 El término " C_0 ", como se utiliza en la presente, como parte de una definición de alquilo como, por ejemplo, C_{0-10} , se refiere a cero átomos de carbono. Por consiguiente, "aril-alquilo de 0 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo arilo está enlazado directamente a la cadena principal (C_0), o que hay un grupo alquileo de 1 a 10 átomos de carbono que puentea la cadena principal con un grupo arilo.

10 El término " $(CH_2)_{0-6}$ " como parte de la definición de un grupo más grande, por ejemplo, $(CH_2)_{0-6}$ C_3-C_7 cicloalquilo, se refiere a un grupo que no está presente ($CH_2)_0$, o a un grupo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono ($CH_2)_{1-6}$.

El término " $(CH_2)_{0-6}-(CH)_{0-1}(\text{arilo})_{1-2}$ ", en la definición de R_{11} y R_{12} , pretende significar uno de los siguientes: $(CH_2)_{1-6}$ -arilo, arilo, $-CH(\text{arilo})_2$ o $(CH_2)_{1-6} (CH)(\text{arilo})_2$.

15 Como se utiliza en la presente, la variable " n " se refiere al número de sustituyentes sobre el anillo de pirrolidinilo (tetrahidro-pirrolilo). El término " n " se define como 0 a 7, y determina el número de sustituyentes Q sobre el anillo de pirrolidinilo (tetrahidro-pirrolilo). Q solamente puede estar presente en las posiciones 2, 3, 4 ó 5 del anillo de pirrolidinilo, es decir, en los átomos de carbono del anillo de pirrolidinilo. Excepto por el carbono número 2 que puede permitir una sustitución, cada uno de los otros átomos de carbono está saturado, y cada uno de ellos puede tener dos sustituyentes sobre el mismo. Cuando n es 7, entonces cada uno de los átomos de carbono está enlazado con Q , como se define en la presente. Cada Q puede ser igual o diferente. Sin embargo, cuando n es 6, entonces uno de los siete posibles sustituyentes es H , y los otros cinco son Q , los cuales pueden ser iguales o diferentes. Además, cuando n es 5, entonces dos de los posibles sustituyentes son H , y los otros cinco son independientemente Q , como se define en la presente. Cuando n es 4, entonces tres de los siete posibles sustituyentes son H , y los restantes son Q , independientemente como se define en la presente. Cuando n es 3, entonces cuatro de los siete posibles sustituyentes son H , y los otros tres son Q , como se define en la presente. Cuando n es 2, entonces dos de los siete posibles sustituyentes son Q , y los restantes son H . Cuando n es 1, entonces solamente uno de los siete posibles sustituyentes es Q , y los restantes son H . Finalmente, cuando n es 0, los siete sustituyentes son H .

Se debe entender que cada uno de los sustituyentes Q pueden ser iguales o pueden ser diferentes.

30 Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, se pretende que también signifique un solo compuesto, una sola preparación farmacéutica, una sal, y similares.

35 Será aparente para un experto en la materia que los compuestos de la presente invención pueden existir como una forma de sal, en especial como una sal de adición de ácido o como una sal de adición de base. Cuando un compuesto exista en una forma de sal, estas formas de sal se incluyen dentro del alcance de la invención. Aunque cualquier forma de sal puede ser útil en las manipulaciones químicas, tales como los procedimientos de purificación, solamente las sales farmacéuticamente aceptables son útiles para los productos farmacéuticos de la presente invención.

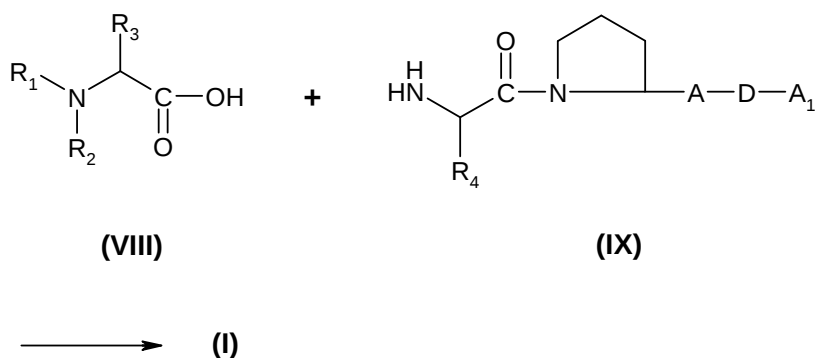
40 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, las sales de adición de base y las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, por ejemplo las sales de metales, tales como las sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, las sales de amonio, las sales de adición de amina orgánica, las sales de adición de aminoácidos, y las sales de sulfonato y similares. Las sales de adición de ácido incluyen las sales de adición de ácido inorgánico, tales como clorhidrato, sulfato y fosfato, y las sales de adición de ácido orgánico, tales como alquil-sulfonato, aril-sulfonato, acetato, maleato, fumarato, tartrato, citrato, y lactato y similares. Los ejemplos de las sales de metales son las sales de metales alcalinos, tales como la sal de litio, la sal de sodio, y la sal de potasio; las sales de metales alcalinotérreos, tales como la sal de magnesio y la sal de calcio; la sal de aluminio, y la sal de zinc y similares. Los ejemplos de las sales de amonio son las sales de amonio y las sales de tetra-metil-amonio y similares. Los ejemplos de las sales de adición de amina orgánica son las sales con morfolina y piperidina y similares. Los ejemplos de las sales de adición se aminoácidos son las sales con glicina, fenilalanina, ácido glutámico, y lisina y similares. Las sales de sulfonato incluyen mesilato, tosilato, y las sales de ácido bencen-sulfónico y similares.

50 En vista de la estrecha relación entre los compuestos en forma libre y aquéllos en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como intermediarios, por ejemplo en la purificación o identificación de

los compuestos, tautómeros o mezclas tautoméricas y sus sales, cualquier referencia a los compuestos anteriormente en la presente y más adelante en la presente, en especial a los compuestos de la fórmula (I), debe entenderse para referirse también a los tautómeros correspondientes de estos compuestos, en especial de los compuestos de la fórmula (I), a las mezclas tautoméricas de estos compuestos, en especial de los compuestos de la fórmula (I), o a las sales de cualquiera de éstos, según sea apropiado y conveniente y si no se menciona de otra manera.

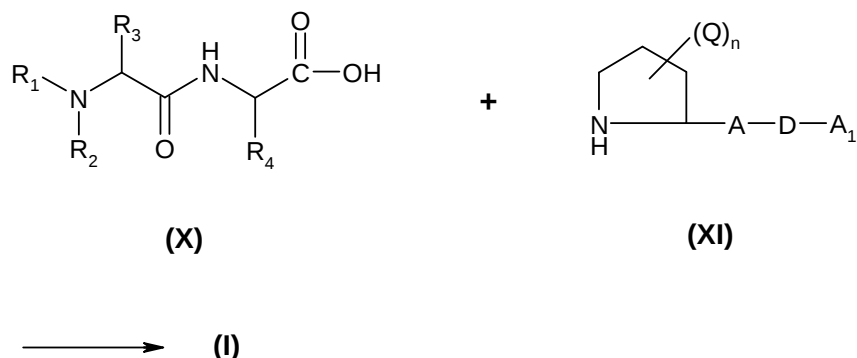
Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R), (S), ó (R,S), de preferencia en la configuración (R) ó (S). Los sustituyentes en un anillo en los átomos con enlaces saturados o los sustituyentes sobre dobles enlaces de carbono-carbono, si es posible, pueden estar presentes en la forma *cis* (=Z-) o *trans* (=E-). Por consiguiente, los compuestos pueden estar presentes como mezclas de isómeros, o de preferencia como los isómeros puros, preferiblemente como diaestereómeros enantioméricamente puros o como enantiómeros puros.

Los compuestos de la presente invención se preparan mediante las técnicas reconocidas en este campo. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) se preparan mediante la reacción de un ácido carboxílico o derivado acilante del mismo, tal como un haluro de ácido de la fórmula (VIII) con una amina de la fórmula (IX) bajo condiciones de formación de amida:



en donde R₁, R₂, R₃, R₄, Q, n, D, A y A₁ son como se definen anteriormente en la presente, o R₁, R₂ como un grupo protector de amino que se remueve después de que se efectúa la reacción.

De una manera alternativa, se puede preparar un compuesto de la fórmula (I), mediante la reacción de un ácido carboxílico de la fórmula (X) o un derivado acilante del mismo, tal como haluro de ácido, y similar, con una pirrolidina de la fórmula (XI), bajo condiciones de formación de amida:

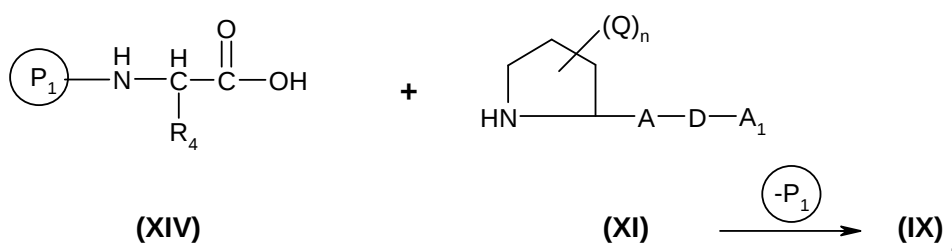


Las reacciones anteriores de preferencia se conducen bajo condiciones efectivas. Por ejemplo, si los reactivos de las fórmulas (VIII) y (X) son haluros de ácidos, por ejemplo, entonces se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula (IX) o (XI), respectivamente, para formar un compuesto de la fórmula (I). De una manera alternativa, el ácido de las fórmulas (VIII) y (X) se hace reaccionar con un compuesto de las fórmulas (IX) y (XI),

respectivamente, para generar un compuesto de la fórmula (I) en la presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HOBt, HBTU y similares, en la presencia de una base débil, tal como dietil-amina y similares.

El compuesto de la fórmula (VIII) está comercialmente disponible, o bien se prepara mediante los procedimientos reconocidos en este campo.

- 5 El compuesto de la fórmula (IX) también se prepara bajo condiciones de formación de amida, mediante la reacción de un compuesto de la fórmula (XIV) o un derivado acilante del mismo, con un compuesto de la fórmula (XI):



bajo condiciones de formación de amida,

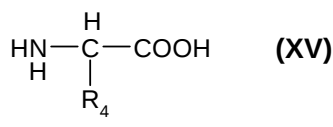
- 10 en donde:

P₁ es un grupo protector de amida; y

R₄, Q, n, A, D y A₁ son como se definen en la presente.

- 15 Por ejemplo como se describe anteriormente en la presente, un compuesto de la fórmula (XIV) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XI) en la presencia de un reactivo de acoplamiento de péptidos conocido en la técnica, tal como HOBt, HBTU, y similares, en la presencia de una base débil tal como dietil-amina y similares. De una manera alternativa, si el derivado acetilante del compuesto de la fórmula (XIV) fuera un haluro de ácido, por ejemplo, un cloruro de ácido, entonces reaccionaría con la amina de la fórmula (XV), sin la necesidad de un agente de acoplamiento para formar el compuesto de la fórmula (I).

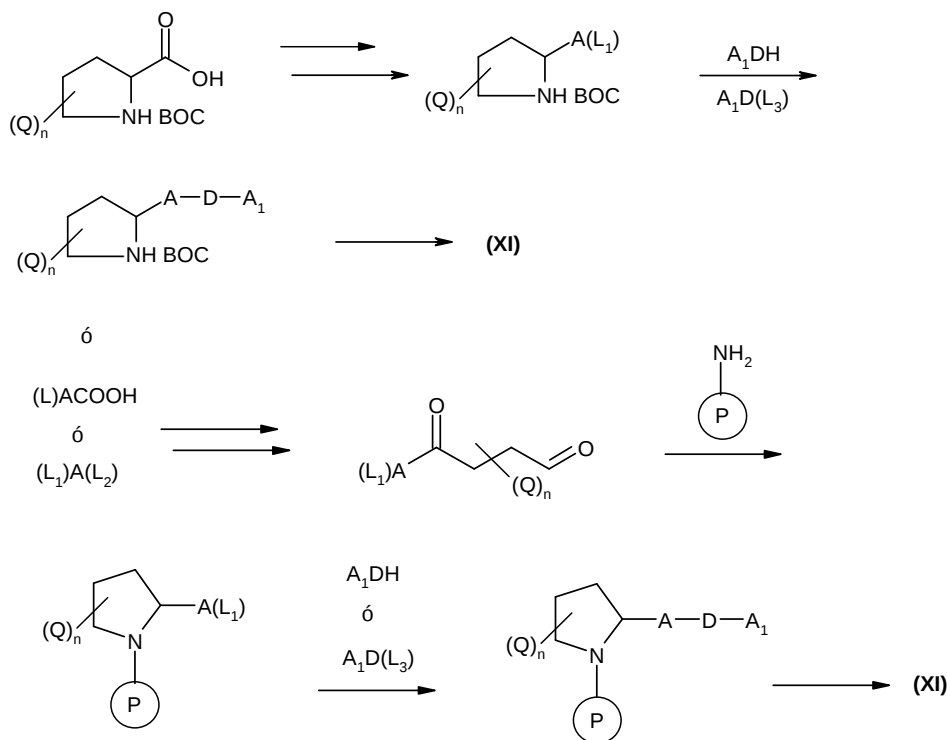
- 20 El compuesto de la fórmula (XIV) es un aminoácido protegido y está comercialmente disponible o se prepara a partir de la fórmula (XV):



en donde el grupo amino se hace reaccionar con un grupo protector de amino bajo condiciones conocidas por un experto ordinario en este campo.

- 25 El compuesto de la fórmula (XV) está comercialmente disponible, o se prepara bajo condiciones reconocidas en la materia.

El compuesto de la fórmula (XI) está comercialmente disponible, o se puede preparar de acuerdo con el esquema mostrado en seguida.



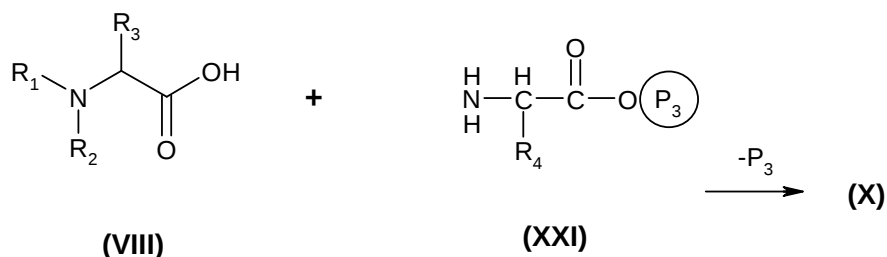
en donde:

A, A₁, Q y n son como se definen anteriormente en la presente;

L₁, L₂ y L₃ son grupos salientes; y

5 P es un grupo protector y/o un auxiliar quiral.

El compuesto de la fórmula (X) se prepara mediante las técnicas reconocidas en este campo. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula (VIII) o el derivado acilante del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XXI) bajo condiciones de formación de amida:



10 en donde:

R₁, R₂, R₃, R₄ son como se definen en la presente, o R₂ como un grupo protector de amino que se remueve después de que se efectúa la reacción; y

P₃ es un grupo protector de ácido carboxílico.

La preparación de un compuesto de la fórmula (VIII) se describe anteriormente en la presente. El compuesto de la

fórmula (XXI) se deriva a partir de un compuesto de la fórmula (XV), el cual también se describe anteriormente en la presente.

Cada una de las reacciones descritas anteriormente en la presente de preferencia se conduce en un solvente en donde sean solubles los reactivos, tales como cloruro de metileno, dietil-éter, y similares. En adición, las reacciones se conducen a temperaturas efectivas para que tengan lugar las reacciones.

Si cualquier grupo sobre los reactivos es reactivo bajo las condiciones descritas, se protege mediante un grupo protector conocido en la técnica, antes de conducir las reacciones descritas anteriormente en la presente, y luego se remueve después de que se efectúa la reacción. Los grupos protectores normalmente utilizados en estas reacciones se describen en un libro titulado como *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, NY, NY (1981).

El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" o un sinónimo del mismo, del compuesto de la fórmula (I), como se define en la presente, es la cantidad suficiente para efectuar los resultados benéficos o deseados, incluyendo los resultados clínicos. Por ejemplo, cuando se hace referencia a un agente que inhibe la proliferación celular, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la fórmula (I) es, por ejemplo, la cantidad suficiente para lograr esta reducción en la proliferación de las células de cáncer comparándose con la respuesta obtenida en ausencia de (o sin administrar) el compuesto de las fórmulas (I).

Como se utiliza en la presente, y como es bien entendido en la técnica, "tratamiento" es un planteamiento para obtener resultados benéficos o deseados, incluyendo los resultados clínicos. Los resultados benéficos o deseados pueden incluir, pero no limitándose a, el alivio o la disminución de uno o más síntomas o condiciones, la disminución del grado de enfermedad, el estado estabilizado (es decir, que no empeora) de la enfermedad, la prevención de la extensión de la enfermedad, la demora o el retardamiento del progreso de la enfermedad, la disminución o paliación del estado de enfermedad, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede significar prolongar la sobrevivencia, comparándose con la sobrevivencia esperada si no se recibe tratamiento.

"Paliar" una enfermedad o trastorno significa que se disminuye la extensión y/o las manifestaciones clínicas indeseables de un trastorno o de un estado de enfermedad, y/o que se hace más lento o se alarga el transcurso de tiempo del progreso, comparándose con la falta de tratamiento del trastorno.

El término "modular", como se utiliza en la presente, incluye la inhibición o supresión de una función o actividad (tal como proliferación celular), así como la mejora de una función o actividad.

"Inhibir" o "suprimir" o "reducir" una función o actividad, tal como la proliferación de las células de cáncer, es reducir la función o actividad al compararse con condiciones de otra manera iguales excepto por la condición o el parámetro de interés, o de una manera alternativa, comparándose con otras condiciones.

El término "animal", como se utiliza en la presente, incluye a todos los miembros del reino animal, incluyendo seres humanos y no humanos. El animal de preferencia es un ser humano.

El término "una célula", como se utiliza en la presente, incluye una pluralidad de células. Administrar un compuesto a una célula incluye el tratamiento *in vivo*, *ex vivo*, e *in vitro*.

El término "células de cáncer", como se utiliza en la presente, incluye todas las formas de cáncer o enfermedad neoplásica.

Una enfermedad proliferativa es principalmente un tumor o cáncer y/o cualesquiera metástasis. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento de cáncer, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio, cáncer renal, de cerebro, o gástrico; en particular (i) un tumor de mama; un tumor epidermoide, tal como un tumor epidermoide de cabeza y/o cuello, o un tumor de boca; un tumor de pulmón, por ejemplo un tumor pulmonar de células pequeñas o de células que no son pequeñas; un tumor gastrointestinal, por ejemplo un tumor colo-rectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo un tumor de próstata (en especial un tumor de próstata refractario a las hormonas); o (ii) una enfermedad proliferativa que sea refractaria al tratamiento con otros productos quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que sea refractario al tratamiento con otros productos

quimioterapéuticos debido a resistencia a múltiples fármacos.

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

Cuando se menciona un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma, o un cáncer, también se implica metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otra localización.

Los compuestos de la fórmula (I) son selectivamente tóxicos o más tóxicos para las células que proliferan rápidamente que para las células normales, en particular en las células de cáncer humanas, por ejemplo, para los tumores cancerosos. En adición, los compuestos de la fórmula (I) tienen efectos antiproliferativos significativos y promueven la diferenciación, por ejemplo el paro del ciclo celular y la apoptosis.

Se ha determinado que los compuestos de la presente invención de la fórmula (I) son muy efectivos para aniquilar las células de cáncer, mientras que al mismo tiempo, no aniquilan a las células normales. Estas propiedades hacen que los compuestos de la fórmula (I) sean extremadamente útiles como agentes contra el cáncer.

Ejemplos de leucemias incluyen leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mielocítica aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia linfocítica crónica (CLL), y leucemia mielo-monocítica juvenil (JMML). Los tipos de leucemia linfoblástica aguda que se pueden tratar con los compuestos de la invención incluyen las células que expresan una proteína de fusión de bcr-abl, tales como las células de leucemia linfoblástica aguda positivas para Filadelfia, así como las células de leucemia linfoblástica aguda negativas para Filadelfia. Los ejemplos de los linfomas incluyen linfoma de células-B de Burkitt, linfomas de Hodgkin, linfomas que no son de Hodgkin, incluyendo los linfomas de células aplásicas positivas para Ki-1, linfomas de células-T, y linfomas raros tales como linfomas histiocíticos. Los ejemplos de los mielomas incluyen mielomas múltiples.

Los compuestos de la fórmula (I) son de uso en el tratamiento o la inhibición de mieloma, en especial mieloma múltiple. El término "mieloma", como se utiliza en la presente, se refiere a un tumor compuesto de células del tipo normalmente encontrado en la médula ósea. El término "mieloma múltiple", como se utiliza en la presente, significa un neoplasma maligno diseminado de células de plasma, que se caracteriza por múltiples focos tumorales de médula ósea y secreción de un componente M (un fragmento de inmunoglobulina monoclonal), asociado con lesiones osteolíticas ampliamente extendidas que dan como resultado dolor de huesos, fracturas patológicas, hipercalcemia, y anemia normocítica normocrómica. El mieloma múltiple es incurable mediante el uso de las quimioterapias convencionales y de dosis alta.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos farmacológicamente aceptables pueden estar presentes en, o se pueden emplear, por ejemplo, para la preparación de composiciones farmacéuticas que comprendan una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo, junto o en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, inorgánicos u orgánicos, sólidos o líquidos (materiales portadores).

Las composiciones farmacéuticas son aquéllas para administración enteral, tal como nasal, rectal u oral, o parenteral, tal como intramuscular o intravenosa, a animales de sangre caliente (en especial a un ser humano), las cuales comprenden una dosis efectiva del ingrediente farmacológicamente activo, de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosis del ingrediente activo depende de la especie de animal de sangre caliente, del peso corporal, de la edad y de la condición individual, de los datos fármaco-cinéticos individuales, de la enfermedad que se vaya a tratar, y del modo de administración.

La dosis de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para administrarse a animales de sangre caliente, por ejemplo seres humanos de un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, es de preferencia de aproximadamente 3 miligramos a aproximadamente 10 gramos, más preferiblemente de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 1,5 gramos, de una manera muy preferible de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos/persona/día, divididos de preferencia en 1 a 3 dosis individuales que, por ejemplo, pueden ser del mismo tamaño, o en una forma de

liberación sostenida para obtener los resultados deseados. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis para adultos.

5 Las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 95 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 90 por ciento de un compuesto de las fórmulas (I)-(VII). Las composiciones farmacéuticas de conformidad con la invención pueden estar, por ejemplo, en una forma de dosis unitaria, tal como en la forma de ampolletas, frascos, supositorios, grageas, tabletas, o cápsulas.

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

10 En los métodos de tratamiento y composiciones descritos en la presente, el ingrediente activo descrito con detalle en la presente típicamente se administra para uso oral, tópico, rectal, parenteral, local, por inhalación o intracerebral. En una realización, las sustancias se administran en una forma intranasal por medio del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por las vías transdérmicas, utilizando parches transdérmicos para la piel conocidos por los expertos ordinarios en la materia. Para administrarse en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será continua en lugar de intermitente a través de todo el régimen de dosificación. Las sustancias también se pueden administrar por medio de un sistema de cápsula de liberación controlada o lenta, y de otras tecnologías de suministro de fármacos.

20 Una forma de administración preferida es la oral. Por ejemplo, para la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, las sustancias activas se pueden combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico, y farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, difosfato de calcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, y similares; para la administración oral en forma líquida, las sustancias oralmente activas se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, y farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua, y similares. También se pueden incorporar aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, y agentes colorantes adecuados en la forma de dosificación, si se desea o es necesario. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, o alginato de sodio, carboxi-metil-celulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes adecuados utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los ejemplos de los desintegrantes incluyen almidón, metil-celulosa, agar, bentonita, goma de xantano, y similares.

35 Las cápsulas de gelatina pueden contener a la sustancia activa y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Se pueden utilizar vehículos y diluyentes similares para elaborar tabletas comprimidas. Las tabletas y cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de los ingredientes activos durante un período de tiempo. Las tabletas comprimidas pueden estar recubiertas con azúcar o recubiertas con película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger a la tableta de la atmósfera, o pueden tener recubrimiento entérico para su desintegración selectiva en el tracto gastrointestinal. Las formas de dosificación líquida para administración oral pueden contener agentes colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación por parte del paciente.

40 Se pueden utilizar agua, un aceite adecuado, dextrosa acuosa, y soluciones de azúcar relacionadas y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicoles, como vehículos para las soluciones parenterales. También es preferible que estas soluciones contengan una sal soluble en agua del ingrediente activo, agentes estabilizantes adecuados, y si es necesario, sustancias reguladoras del pH. Los agentes estabilizantes adecuados incluyen agentes anti-oxidantes, tales como bisulfato de sodio, sulfito de sodio, o ácido ascórbico, ya sea solos o combinados, ácido cítrico y sus sales, y EDTA de sodio. Las soluciones parenterales también pueden contener conservadores, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propil-parabeno, y cloro-butanol.

50 El ingrediente activo descrito con detalle en la presente también se puede administrar en la forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes, y residuos multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearil-amina, o fosfatidil-colinas, y similares.

Los compuestos de la fórmula (I) descritos con detalle en la presente, también se pueden acoplar con polímeros solubles que sean vehículos de fármacos dirigibles. Los ejemplos de estos polímeros incluyen polivinil-pirrolidona,

copolímero de pirano, poli-hidroxi-propil-metacril-amida-fenol, poli-hidroxi-etil-aspartamida-fenol, o poli-etilen-óxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoílo. Las sustancias de ingrediente activo también se pueden acoplar con polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco. Los polímeros adecuados incluyen ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poli-épsilon-caprolactona, ácido poli-hidroxi-butírico, poli-orto-ésteres, poli-acetales, poli-dihidro-piranos, poli-ciano-acilatos, y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles. Las sustancias también se pueden fijar a polímeros rígidos y otras estructuras, tales como fulerenos o Buckeyballs.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración contienen de aproximadamente 1 a 1,500 miligramos de los compuestos de la fórmula (I) por unidad. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo estará ordinariamente presente en una cantidad de aproximadamente el 0.5 al 95 por ciento en peso, basándose en el peso total de la composición.

Los vehículos farmacéuticos adecuados, y los métodos para la preparación de las formas de dosificación farmacéutica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia estándar en la técnica de la formulación de fármacos.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes contra el cáncer, tales como compuestos que inhiban la angiogénesis tumoral, por ejemplo, los inhibidores de proteasa, los inhibidores de quinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico, los inhibidores de quinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular y similares; fármacos citotóxicos, tales como antimetabolitos, como antimetabolitos análogos de purina y pirimidina; agentes antimetabólicos como fármacos estabilizantes de microtúbulos y alcaloides antimetabólicos; complejos de coordinación de platino; antibióticos anti-tumorales; agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno y nitrosoureas; agentes endócrinos, tales como adrenocorticosteroides, andrógenos, anti-andrógenos, estrógenos, anti-estrógenos, inhibidores de aromatasa, agonistas de hormona liberadora de gonadotropina, y análogos de somatostatina, y compuestos que se dirigen a una enzima o receptor que se sobre-expresa y/o que está de otra manera involucrado en una senda metabólica específica que aumenta en la célula tumoral, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasa de ATP y GTP, inhibidores de desacetilasa de histona, inhibidores de quinasa de proteína, tales como inhibidores de quinasa de serina, treonina y tirosina, por ejemplo, quinasa de proteína tirosina de Abelson, y los diferentes factores de crecimiento, sus receptores y por consiguiente inhibidores de quinasa, tales como los inhibidores de quinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de quinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos, inhibidores del receptor del factor de crecimiento tipo insulina, e inhibidores de quinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas, y similares; los inhibidores de amino-peptidasa de metionina, inhibidores de proteasoma, e inhibidores de ciclo-oxygenasa, por ejemplo los inhibidores de ciclo-oxygenasa-1 ó -2.

Combinaciones

Un compuesto de la fórmula (I), o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también se pueden utilizar con ventaja en combinación con otros agentes anti-proliferativos. Estos agentes anti-proliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromatasa; anti-estrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; agentes activos en microtúbulos; agentes alquilantes; inhibidores de desacetilasa de histona; compuestos que induzcan los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclo-oxygenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platina; compuestos que dirigen/reducen la actividad de quinasa de una proteína o lípido, y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la fosfatasa de una proteína o lípido; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de aminopeptidasa de metionina; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; agentes utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90; temozolomida (TEMODAL®); y leucovorina.

Un compuesto de la fórmula (I) también se puede utilizar con ventaja en combinación con los procesos terapéuticos conocidos, por ejemplo, la administración de hormonas o en especial radiación.

Un compuesto de la fórmula (I) se puede utilizar en particular como un radiosensibilizante, en especial para el tratamiento de tumores que exhiban una pobre sensibilidad a la radioterapia.

"Combinación" significa ya sea una combinación fija en una forma de dosificación unitaria, o bien un kit de partes

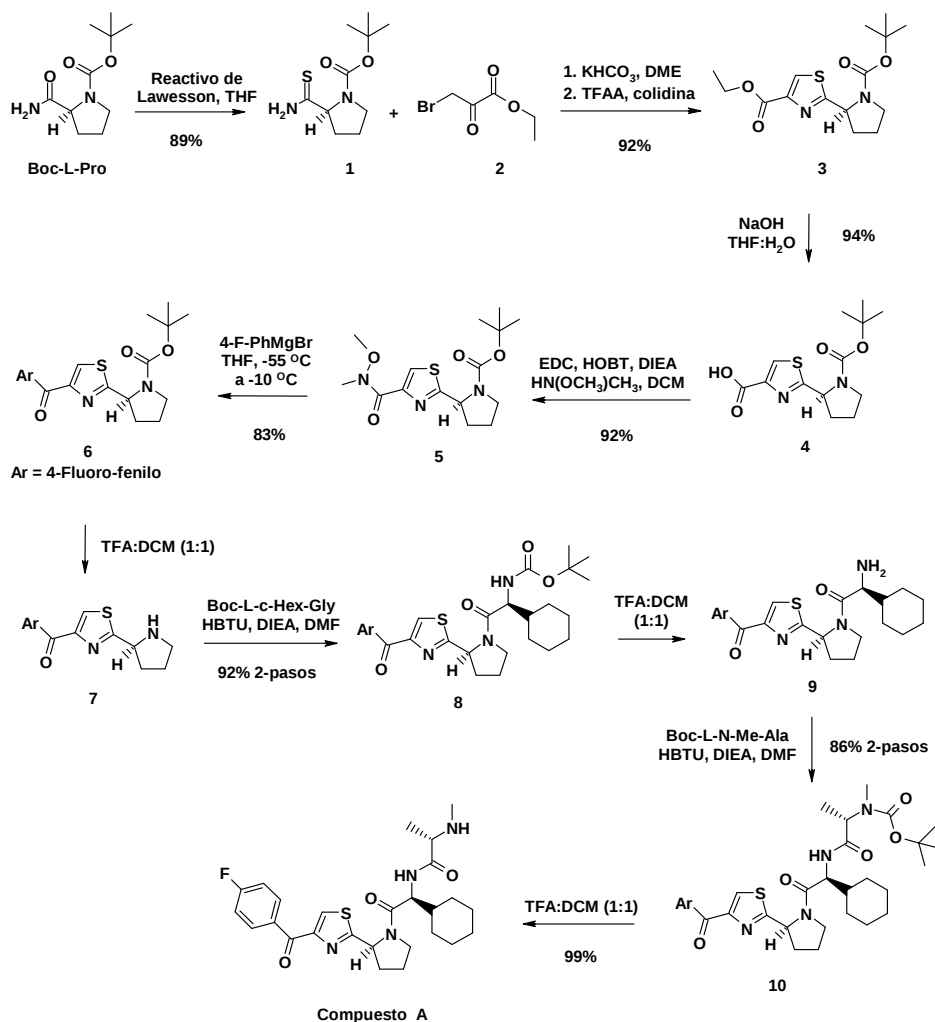
para la administración combinada, en donde se pueden administrar un compuesto de la fórmula (I) y un componente de combinación de una forma independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permitan especialmente que los componentes de combinación muestren un efecto cooperativo, por ejemplo sinérgico, o cualquier combinación de los mismos.

5 Ejemplos

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitar adicionalmente, la invención. Los ejemplos 2-36 son ejemplos de referencia.

Ejemplo 1 (S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida

10 El compuesto del título, posteriormente en la presente, Compuesto A, se prepara mediante el siguiente esquema de reacción:



Paso 1: Tioamida (1)

15 Se agrega en porciones Reactivo de Lawesson (13.9 gramos, 34 milimoles, 0.70 equivalentes) (4.6 gramos, 3 veces) durante 20 minutos a una solución de Boc-L-Pro (10.5 gramos, 49 milimoles, 1 equivalente) en 70 mililitros de tetrahidrofurano a 23°C. La mezcla amarilla nebulosa resultante se agita vigorosamente durante 5 horas, y

luego se concentra hasta obtener un sólido amarillo claro. Este residuo se divide entre acetato de etilo (300 mililitros) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 mililitros). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae adicionalmente con acetato de etilo (500 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (500 mililitros), y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La solución seca se filtra y se concentra hasta obtener un sólido amarillo claro. Este sólido se tritura con dicloro-metano (20 mililitros, 2 veces) proporcionando la tioamida deseada **1** como un sólido blanco esponjoso (10 gramos, 89 por ciento).

Paso 2: Tiazol (**3**)

Se agrega por goteo bromo-piruvato de etilo (**2**) (23.8 mililitros, 189 milimoles, 3 equivalentes) mediante una jeringa, a una mezcla de la tioamida (**1**) (14.5 gramos, 63.0 milimoles, 1 equivalente) y bicarbonato de potasio (50.5 gramos, 504 milimoles, 8 equivalentes) en 315 mililitros de dimetoxi-etano a 23°C. La mezcla se hace amarilla después de completarse la adición dentro de 5 minutos. La mezcla resultante se agita vigorosamente durante 25 minutos, y luego se enfría a 0°C. Se agrega por goteo una mezcla pura de anhídrido trifluoro-acético (TFAA) (8.8 mililitros, 63 milimoles, 1 equivalente) y colidina (13.5 mililitros, 102 milimoles, 1.6 equivalentes) por medio de una cánula, a la mezcla amarilla preparada anteriormente, a 0°C. En seguida de esta adición, se preparan tres porciones adicionales de anhídrido trifluoro-acético puro (8.8 mililitros, 63 milimoles, 1 equivalente) y colidina (13.5 mililitros, 102 milimoles, 1.6 equivalentes), y se agregan en secuencia por goteo, por medio de una cánula, a la mezcla de reacción amarilla, a 0°C. La mezcla amarilla resultante se agita vigorosamente a 0°C durante 3 horas, y luego se agrega agua (1,000 mililitros). La solución resultante se extrae con dicloro-metano (500 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución acuosa de HCl 0.5N (500 mililitros), se lavan con salmuera (500 mililitros), y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La solución seca se filtra y se concentra hasta obtener un sólido amarillo claro. Este sólido se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (1:9 a 2:3 de acetato de etilo:hexanos) proporcionando un sólido amarillo claro. La trituración de este sólido con éter (20 mililitros) proporcionó el tiazol (**3**) como un sólido blanco (19 gramos, 92 por ciento).

Paso 4: Ácido (**4**)

Una solución del tiazol (**3**) (5 gramos, 15.3 milimoles, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (40 mililitros) se agrega a una solución de hidróxido de sodio (3.68 gramos, 91.9 milimoles, 6 equivalentes) en agua (40 mililitros) a 23°C. La mezcla resultante se agita vigorosamente a 23°C durante 3 horas, luego se concentra hasta 20 mililitros. La mezcla concentrada se enfría a 0°C y el pH se ajusta a 3 mediante la adición por goteo de una solución concentrada de HCl. El sólido blanco se recolecta mediante filtración para proporcionar el ácido carboxílico deseado (**4**) como un sólido blanco (4.3 gramos, 94 por ciento).

Paso 5: Amida de Weinreb (**5**)

Se agrega HBTU (21 gramos, 55.5 milimoles, 1.5 equivalentes) a una solución del ácido (**4**) (11 gramos, 37 milimoles, 1 equivalente) en N,N-dimetil-formamida (100 mililitros) a 23°C. La mezcla resultante se enfría a 0°C. Se agregan en secuencia DIEA (32.2 mililitros, 185 milimoles, 5 equivalentes) y clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxil-amina (4.33 gramos, 44.4 milimoles, 1.2 equivalentes) a la mezcla de reacción preparada anteriormente, a 0°C. La mezcla resultante se deja agitando a 0°C durante 1 hora, y luego a 23°C durante 3 horas. La reacción se concentra entonces hasta obtener un aceite color café. Este residuo se divide entre acetato de etilo (500 mililitros) y agua (1 litro). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae adicionalmente con acetato de etilo (500 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución saturada de bicarbonato de sodio (500 mililitros), se lavan con una solución de ácido cítrico al 5 por ciento (500 mililitros), se lavan con salmuera (500 mililitros), y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La solución seca se filtra y se concentra hasta obtener un sólido amarillo claro. Este sólido se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (1:9 a 9:1 de acetato de etilo:hexanos) proporcionando la amida de Weinreb (**5**) como un sólido amarillo claro (11.1 gramos, 92 por ciento).

Paso 6: Cetona (**6**)

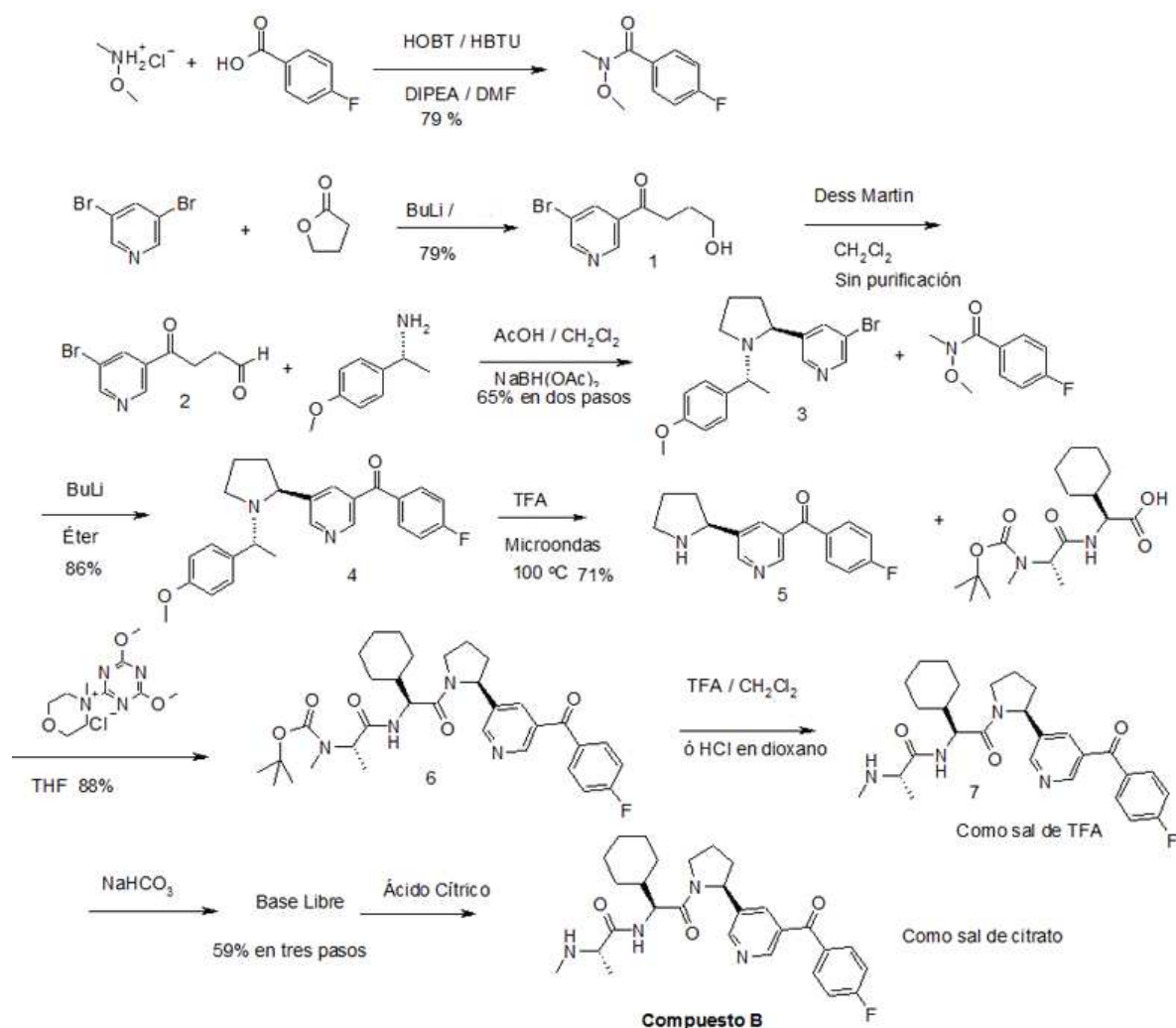
Se agrega por goteo bromuro de 4-fluoro-fenil-magnesio (0.8 M en tetrahidrofurano, 27.5 mililitros, 22 milimoles, 3 equivalentes) mediante una jeringa, a una solución de la amida de Weinreb (**5**) (2.5 gramos, 7.32 milimoles, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (70 mililitros) a -55°C (baño de hielo seco/isopropanol). La mezcla se agita a -55°C durante 1 hora, y luego se agrega una porción adicional de bromuro de 4-fluoro-fenil-magnesio (0.8 M en tetrahidrofurano, 27.5 mililitros, 22 milimoles, 3 equivalentes) para impulsar la reacción hasta completarse. La mezcla resultante se deja calentar a -10°C durante 2 horas, y se agita a esa temperatura durante 30 minutos

adicionales. La mezcla se enfría entonces a -55°C y se agrega por goteo una solución saturada de cloruro de amonio (50 mililitros) mediante una jeringa. La mezcla se divide entre agua (1 litro) y acetato de etilo (250 mililitros). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae adicionalmente con acetato de etilo (250 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (500 mililitros) y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La solución seca se filtra y se concentra hasta obtener un aceite amarillo claro. Este aceite se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (1:9 a 3:7 de acetato de etilo:hexanos) proporcionando la cetona (**6**) como un aceite transparente (2.3 gramos, 83 por ciento).

El resto de la síntesis sigue procedimientos que se dieron a conocer en la Publicación Internacional Número WO 05/097791, la cual se publicó el 20 de octubre de 2005, dando como resultado el Compuesto A: MS ESI 501.23 (M+H)⁺.

Ejemplo 2 (S)-N-[(S)-Ciclohexil-(etil-[(S)-1-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-propil]-carbamoyl)-metil]-2-metil-amino-propionamida

El compuesto del título, referido posteriormente en la presente como Compuesto B, se prepara mediante el siguiente esquema de reacción:



Paso 1: 1-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-hidroxi-butan-1-ona (**1**)

A una solución de 3,5-dibromo-piridina (20.0 gramos, 84.4 milimoles) en 300 mililitros de éter a -70°C, se le agrega BuLi (30.4 mililitros, 75.96 milimoles, 2.5 M in hexano) lentamente (manteniendo la temperatura interna T < -65°C). Después de agitar a -70°C durante 1 hora, se agrega lentamente γ -butirolactona (10.9 gramos, 126.6 milimoles) (manteniendo la temperatura interna T < -65°C). Después de agitar a -70°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se calienta a 0°C, y se apaga con 100 mililitros de agua, y se extrae con 150 mililitros de éter, 2 veces. Las capas orgánicas combinadas se concentran y se purifican mediante cromatografía (CH₂Cl₂ 95 por ciento, EtOAc 5 por ciento) para dar la 1-(5-bromo-piridin-3-il)-4-hidroxi-butan-1-ona (**1**) (14.7 gramos, rendimiento del 79 por ciento) como un líquido amarillo pálido.

Paso 2: 4-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-oxo-butiraldehído (**2**)

A una solución de la 1-(5-bromo-piridin-3-il)-4-hidroxi-butan-1-ona (**1**) (5.0 gramos, 20.5 milimoles) en 90 mililitros de CH₂Cl₂ a 25°C, se le agrega una solución de peryodinato Dess-Martin (9.6 gramos, 22.5 milimoles) en 70 mililitros de CH₂Cl₂ lentamente. Después de agitar a 25°C durante 20 minutos, la mezcla de reacción se diluye con 200 mililitros de éter (sale de la solución un lote de precipitados blancos) y se enfría mediante un baño de hielo seco-acetona. El sólido se filtra y se desecha. El filtrado se concentra. El residuo se diluye con 100 mililitros de éter y se enfría mediante un baño de hielo seco-acetona, y los precipitados se remueven mediante filtración. El filtrado se concentra para dar 6.2 gramos del 4-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-oxo-butiraldehído (**2**) como un aceite color café pálido, el cual se convierte en un sólido color café pálido después de enfriarse a 0°C, sin mayor purificación para la reacción del siguiente paso.

Paso 3: 3-Bromo-5-[(S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridina (**3**)

A una solución del 4-(5-bromo-piridin-3-il)-4-oxo-butiraldehído (**2**) (crudo del Paso 2, 20.5 milimoles) en 150 mililitros de CH₂Cl₂ a -70°C, se le agregan 3.5 mililitros de ácido acético y triacetoxi-borohidruro de sodio (10.2 gramos, 48.0 milimoles), y luego R-(+)-1-(4-metoxifenil)-etil-amina (3.9 gramos, 26.0 milimoles) lentamente con agitación. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con 200 mililitros de CH₂Cl₂, y se lava con una solución de 50 mililitros de agua, y 20 mililitros de bicarbonato de sodio saturado, y 100 mililitros de agua, 2 veces. Después de la concentración, el producto crudo (dr = 86 : 14 mediante análisis de HPLC) se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (CH₂Cl₂ 95 por ciento, EtOAc 5 por ciento) para dar la 3-bromo-5-[(S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridina (**3**) (4.7 gramos, rendimiento del 65 por ciento en dos pasos) como un líquido viscoso color café claro.

Paso 4a: 4-Fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida (**4a**)

A una solución del ácido 4-fluoro-benzoico (6.8 gramos, 48.57 milimoles) en 100 mililitros de N,N-dimetil-formamida a temperatura ambiente, se le agrega di-isopropil-etil-amina (25.3 mililitros, 145.7 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se agregan HOBT (7.22 gramos, 53.43 milimoles), HBTU (20.26 gramos, 53.43 milimoles) y clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxil-amina (5.69 gramos, 58.29 milimoles) a la solución de la reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución de la reacción se diluye con 200 mililitros de EtOAc y se lava con 50 mililitros de agua, 4 veces. Las capas orgánicas combinadas se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (hexano 70 por ciento, EtOAc 30 por ciento) para proporcionar la 4-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida (**4a**) (7.0 gramos, rendimiento del 79 por ciento).

Paso 4: (4-Fluoro-fenil)-(5-[(S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridin-3-il)-metanona (**4**)

A una solución de la 3-bromo-5-[(S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridina (**3**) (6.0 gramos, 16.6 milimoles) en 100 mililitros de éter a -73°C, se le agrega una solución de butil-litio (7.3 mililitros, 18.3 milimoles, 2.5 M en hexano) lentamente (manteniendo la temperatura interna T < -70°C). Después de agitar a -73°C durante 30 minutos, se agrega lentamente una solución de 4-fluoro-N-metoxi-N-metil-benzamida (**4a**) (4.56 gramos, 24.9 milimoles) en 15 mililitros de éter (manteniendo la temperatura interna T < -70°C). Después de agitar a -70°C durante 1.5 horas, la reacción se apaga mediante la adición de 20 mililitros de agua, y se calienta a temperatura ambiente con agitación. La mezcla resultante se diluye con 100 mililitros de EtOAc y se lava con 30 mililitros de agua, 2 veces. La capa orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (CH₂Cl₂ 95 por ciento, EtOAc 5 por ciento) para dar la (4-fluoro-fenil)-(5-[(S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridin-3-il)-metanona (**4**) (6.4 gramos, rendimiento del 86 por ciento) como un líquido viscoso color café claro.

Paso 5: 4-Fluoro-fenil)-((S)-5-pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-metanona (**5**)

Una solución de la (4-fluoro-fenil)-(5-((S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridin-3-il)-metanona (**4**) (3.3 gramos, 8.17 milimoles) en 5 mililitros de ácido trifluoro-acético se calienta a 100°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La solución resultante se concentra para remover el ácido trifluoro-acético. El residuo se diluye con 100 mililitros de CH₂Cl₂, y se basifica lavando con 5 mililitros de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (CH₂Cl₂ 100 por ciento hasta CH₂Cl₂ 80 por ciento-MeOH 20 por ciento, gradiente en 30 minutos), para dar la 4-fluoro-fenil)-((S)-5-pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-metanona (**5**) (1.57 gramos, rendimiento del 71 por ciento) como un líquido viscoso color café claro.

Paso 6: Terbutil-éster del ácido (S)-1-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil-carbamoyl)-etil]-metil-carbámico (**6**)

A una solución de la 4-fluoro-fenil)-((S)-5-pirrolidin-2-il-piridin-3-il)-metanona (2.57 gramos, 9.5 milimoles) y ácido (S)-[(S)-2-(terbutoxi-carbonil-metil-amino)-propionil-amino]-ciclohexil-acético (**5**) (3.58 gramos, 10.5 milimoles) en 75 mililitros de tetrahidrofurano a 0°C, se le agrega hidrato de cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-[1,3,5]-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (2.97 gramos, 10.7 milimoles) en una porción. Después de agitar a 20°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con 100 mililitros de EtOAc, y se lava con 20 mililitros de agua, 3 veces. Después de la concentración, el producto crudo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (CH₂Cl₂ 95 por ciento, MeOH 5 por ciento) para dar el terbutil-éster del ácido (S)-1-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil-carbamoyl)-etil]-metil-carbámico (**6**) (5.0 gramos, rendimiento del 88 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

Paso 7: Dihidro-trifluoro-acetato de (S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida (**7**)

A una solución del terbutil-éster del ácido (S)-1-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil-carbamoyl)-etil]-metil-carbámico (**6**) (4.78 gramos, 8.05 milimoles) en 3 mililitros de CH₂Cl₂ a -20°C, se le agregan 10 mililitros de ácido trifluoro-acético (previamente enfriado a -20°C) lentamente. Después de agitar a 0°C durante 30 minutos, la mezcla de reacción se concentra para remover el ácido trifluoro-acético tanto como sea posible a temperatura ambiente bajo un alto vacío. El producto crudo se purifica mediante HPLC en fase inversa (Columna: Waters Sunfire, 50 x 50 milímetros; fase móvil: CH₃CN 25 por ciento - H₂O 75 por ciento con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento, hasta CH₃CN 45 por ciento - H₂O 55 por ciento con ácido trifluoro-acético al 0.1 por ciento mediante gradiente en 8 minutos; velocidad de flujo 65 mililitros/minuto; detector: 215 nanómetros UV) para dar el dihidro-trifluoro-acetato de (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida (**7**) (3.4 gramos, 4.70 milimoles, 58 por ciento basándose en la sal de ácido 2-trifluoro-acético) como un sólido vidriado incoloro.

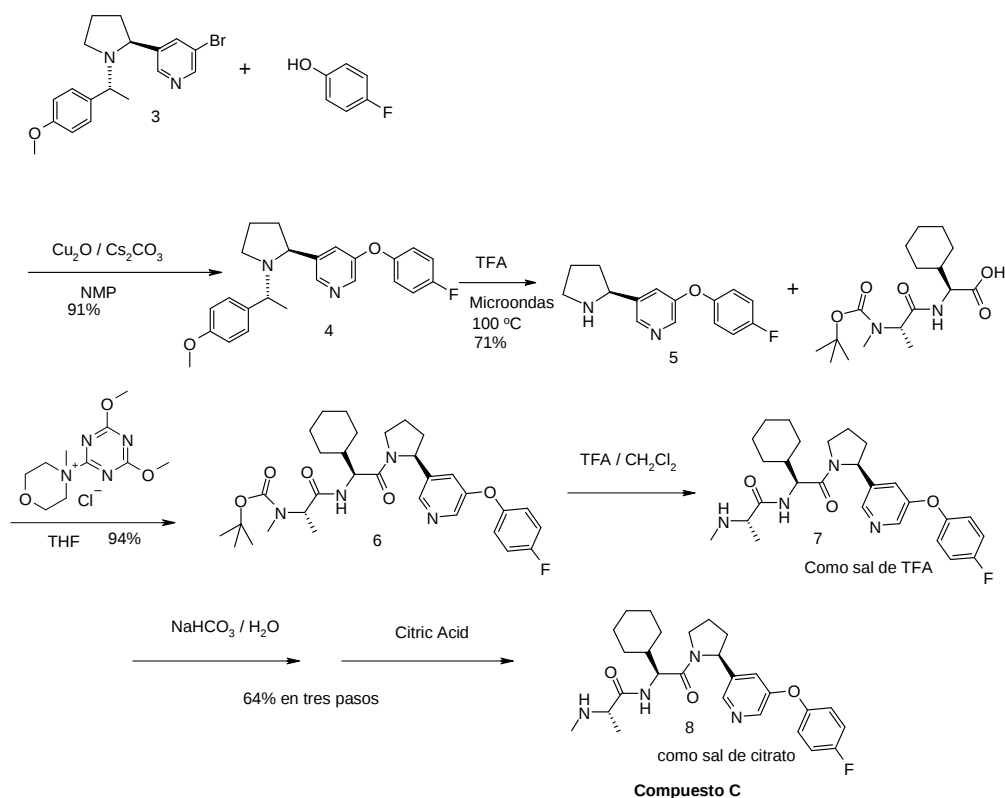
Un procedimiento alternativo para la desprotección de Boc del compuesto B emplea HCl en dioxano en lugar del ácido trifluoro-acético: 3.38 gramos del producto acoplado con el dipéptido se disuelven en 50 mililitros de CH₂Cl₂ a -30°C. Se agregan lentamente 8 mililitros de HCl en dioxano (4.0 M), y la reacción se agita a -30°C durante 30 minutos. Luego se remueve el baño, y la reacción se calienta a temperatura ambiente durante 2 horas. Mediante LC/MS, la reacción se completa a las 2.5 horas. Se evapora el solvente a sequedad para obtener un aceite, el cual entonces se purifica sobre la HPLC. El rendimiento es del 70-81 por ciento.

Paso 8: Citrato de (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida (Compuesto B)

La sal de ácido trifluoro-acético, dihidro-trifluoro-acetato de (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida (**7**) (3.4 gramos), se disuelve en 50 mililitros de CH₂Cl₂, y se basifica con bicarbonato de sodio saturado a un pH = 8. La solución de la base libre se lava con 5 mililitros de agua, 2 veces, y se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra para dar la (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida (2.37 gramos, 4.80 milimoles), la cual se disuelve en una solución de ácido cítrico (901 miligramos, 4.80 milimoles) en 200 mililitros de agua. La solución se seca mediante una secadora por congelación para dar el citrato de (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida, Compuesto B (3.23 gramos, rendimiento del 59 por ciento en tres pasos a partir del compuesto 6) como un sólido amarillo claro. MS ESI 495.27 (M+H)⁺.

Ejemplo 3 (S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida

El compuesto del título, posteriormente en la presente el Compuesto C, se puede preparar mediante la siguiente reacción:



5

Paso 1: 3-(4-Fluoro-fenoxi)-5-((S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridina (**4**)

La mezcla de la 3-bromo-5-((S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridina (**3**) (2.0 gramos, 5.54 milimoles), 4-fluoro-fenol (3.1 gramos, 27.7 milimoles), óxido de cobre (0.5 gramos, catalizador) y carbonato de cesio (5.4 gramos, 16.6 milimoles) en 10 mililitros de 1-N-metil-2-pirrolidinona, se calienta a 190°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. La solución de la reacción se diluye con 150 mililitros de EtOAc, y se filtra a través de Celite. El filtrado se lava con 30 mililitros de agua, 4 veces. La capa orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (hexano 100 por ciento hasta hexano 60 por ciento y EtOAc 40 por ciento, mediante gradiente en 20 minutos) para dar la 3-(4-fluoro-fenoxi)-5-((S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridina (**4**) (1.98 gramos, rendimiento del 91 por ciento) como un líquido viscoso amarillo claro.

Paso 2: 3-(4-Fluoro-fenoxi)-5-(S)-pirrolidin-2-il-piridina (**5**)

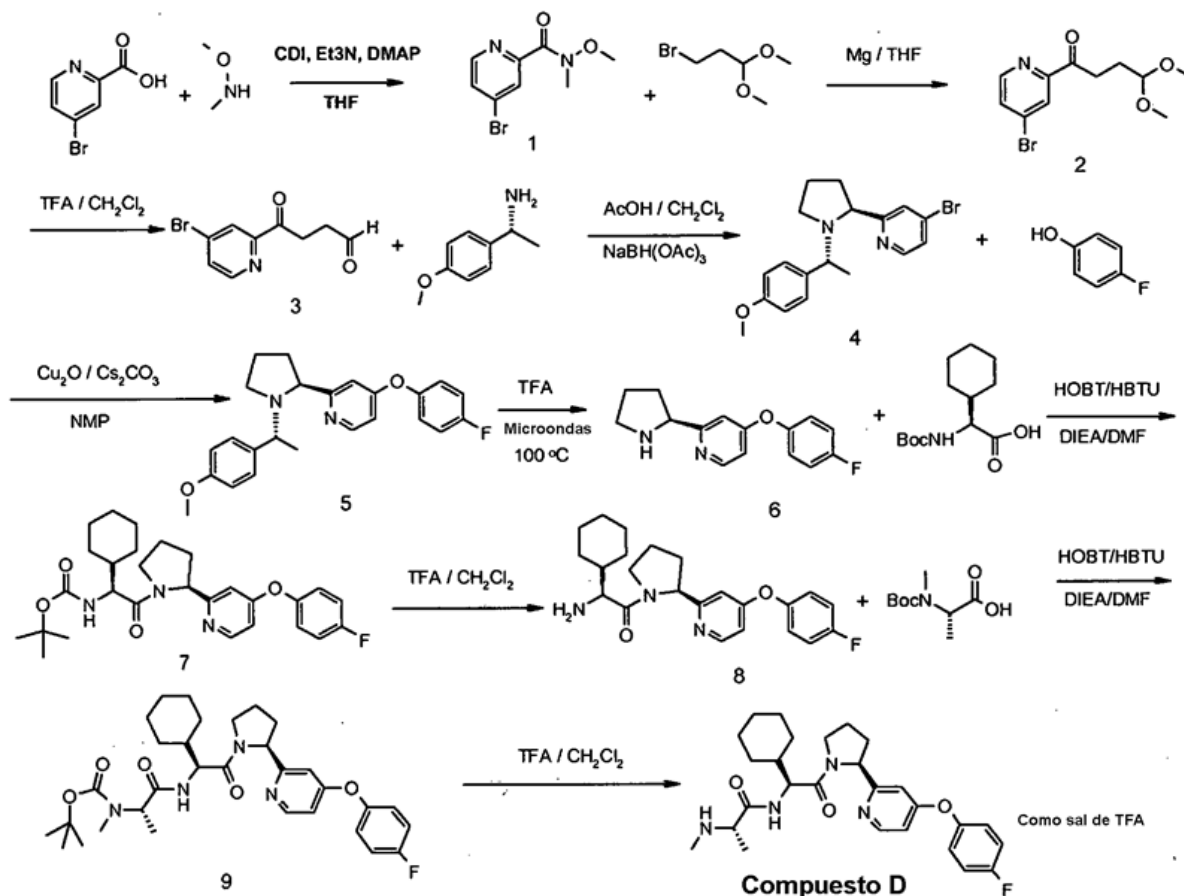
Una solución de la 3-(4-fluoro-fenoxi)-5-((S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridina (**4**) (1.98 gramos, 5.05 milimoles) en 5 mililitros de ácido trifluoro-acético, se calienta a 100°C en un reactor de microondas durante 20 minutos. La solución resultante se concentra para remover el ácido trifluoro-acético. El residuo se diluye con 20 mililitros de CH_2Cl_2 , y se basicifica lavando con 5 mililitros de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (CH_2Cl_2 100 por ciento hasta CH_2Cl_2 95 por ciento - MeOH 5 por ciento), para dar la 3-(4-fluoro-fenoxi)-5-(S)-pirrolidin-2-il-piridina (**5**) (923 miligramos, rendimiento del 71 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

Para el resto de la síntesis del compuesto C, MS ESI 483.27 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, se siguen los procedimientos

correspondientes empleados en el Ejemplo 2.

Ejemplo 4 (S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida

El compuesto del título, posteriormente en la presente el Compuesto D, se puede preparar mediante el siguiente esquema de reacción:



Paso 1: Metoxi-metil-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (**1**)

A una solución del ácido 4-bromo-picolínico comercialmente disponible (10.0 gramos, 49.5 milimoles) en 200 mililitros de tetrahydrofurano anhidro a temperatura ambiente, se le agregan clorhidrato de *N,O*-hidroxil-amina (4.83 gramos, 49.5 milimoles), trietil-amina (6.9 mililitros, 49.5 milimoles), carbonil-di-imidazol (CDI) (12.0 gramos, 74.3 milimoles) y *N,N*-dimetil-amino-piridina (DMAP) (20 miligramos, 0.16 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se toma una alícuota y se inyecta en la LC-MS para verificar el progreso de la reacción. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se apaga con 100 mililitros de agua, y se extrae con 150 mililitros de acetato de etilo, 2 veces. Las capas orgánicas combinadas se concentran y se purifican mediante cromatografía (hexanos 95 por ciento, EtOAc 5 por ciento, gradiente por pasos), para dar la metoxi-metil-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (**1**) como un aceite amarillo espeso (10.4 gramos, rendimiento del 86 por ciento) MS ES+ 247.02.

Paso 2: 1-(4-Bromo-piridin-2-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ona (**2**)

A una solución del (**1**) (8.86 gramos, 36.2 milimoles) en 250 mililitros de tetrahydrofurano anhidro en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos secado con flama, a -70°C (baño de acetona-hielo seco), se le agrega lentamente el

reactivo de Grignard preparado a partir de dimetil-acetal de bromo-propionaldehído (16.5 gramos, 90.4 milimoles) y rebabas de Mg (4.39 gramos, 181 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (250 mililitros), manteniendo la temperatura interna alrededor de -68°C a -70°C. Después de agitar a -70°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluye con 200 mililitros de agua, removiéndose el baño de hielo seco. La mezcla se vierte en un embudo de separación, y la mezcla se extrae 3 veces con acetato de etilo (150 mililitros). Las capas orgánicas se combinan y se secan sobre Na₂SO₄ y el solvente se evapora, dejando un aceite amarillo espeso (11 gramos, rendimiento crudo del 100 por ciento, MS ES+258.02).

Paso 3: 4-(4-Bromo-piridin-2-il)-4-oxo-butiraldehído (3)

A una solución de la 1-(4-bromo-piridin-2-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ona (2) (cruda del Paso 2, 11 gramos, 38.2 milimoles) en 100 miligramos de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente, se le agrega ácido trifluoro-acético (10.9 gramos, 95.4 milimoles), y la mezcla de reacción se agita durante la noche. La reacción se concentra, el residuo se disuelve en acetato de etilo (150 mililitros), y se lava con agua 3 veces. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre Na₂SO₄ y el solvente se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (EtOAc al 30 por ciento en hexanos), para dar el 4-(4-bromo-piridin-2-il)-4-oxo-butiraldehído (3) como un aceite amarillo. (4.16 gramos, 45 por ciento): MS ES+ 244.04.

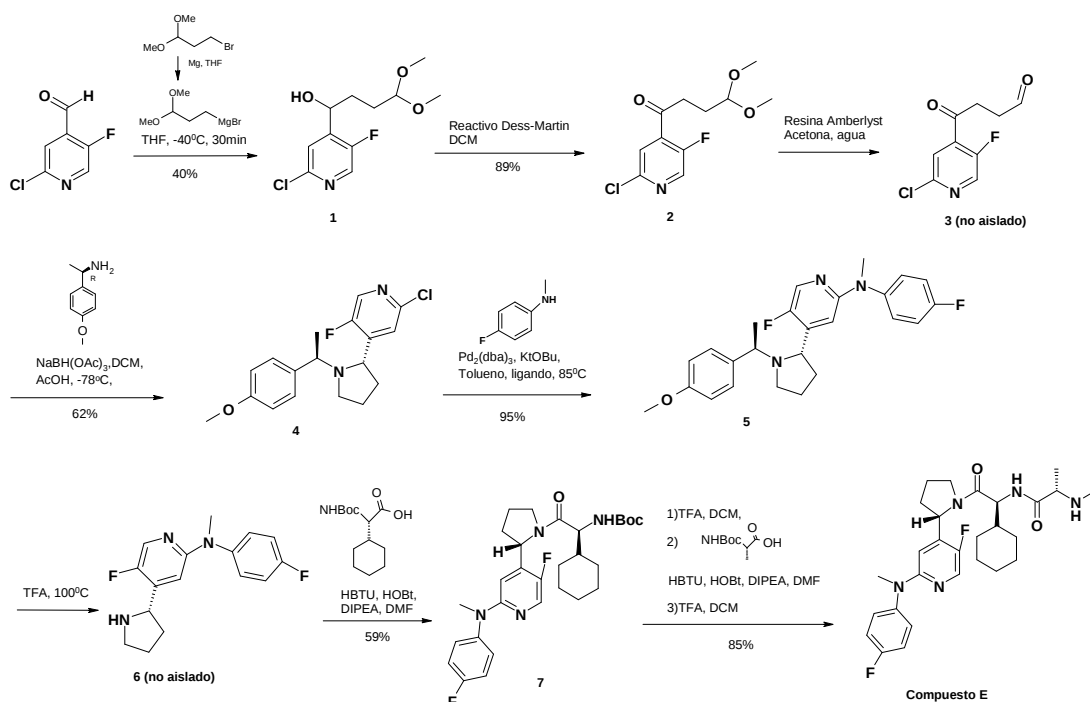
Paso 4: 4-Bromo-2-((1S,2S)-1-[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridina (4)

A una solución del 4-(4-bromo-piridin-2-il)-4-oxo-butiraldehído (3) (720 miligramos, 2.97 milimoles) en CH₂Cl₂ a -70°C, se le agregan ácido acético (8.93 miligramos, 0.15 milimoles), NaBH(OAc)₃ (1.58 gramos, 7.44 milimoles), y (R)-(+)-1-(4-metoxifenil)-etil-amina (540 miligramos, 3.6 milimoles). La mezcla de reacción se agita a -70°C durante 1 hora, luego se calienta hasta la temperatura ambiente removiendo el baño de hielo, y dejándola agitándose durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de agua (25 mililitros), y se lava con 20 mililitros de agua, 4 veces. Las capas orgánicas combinadas se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (hexano 70 por ciento, EtOAc 30 por ciento), para proporcionar la 4-bromo-2-((1S,2S)-1-[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridina (4) (386 miligramos, rendimiento del 36 por ciento) como un sólido amarillo: MS ES+363.10.

Para el resto de la síntesis del compuesto D, MS ESI 483.27 (M+H)⁺, siguen los procedimientos correspondientes empleados en la síntesis de los Ejemplos 1 y 3.

Ejemplo 5 (S)-N-[(S)-Ciclohexil-2-((S)-2-{5-fluoro-2-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-4-il}-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metil-amino-propionamida

El compuesto del título, posteriormente en la presente, Compuesto E, se prepara mediante el siguiente esquema de reacción:



1-(2-Cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ol (1)

A una solución de Mg (0.71 gramos, 30 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) se le agregan catalizador de yodo y una solución de 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (3.99 gramos, 21.57 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A -30°C, a una solución de 2-cloro-5-fluoro-piridin-4-carbaldeído (2.0 gramos, 12.54 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) se le agrega el reactivo de Grignard preparado anteriormente. La mezcla se agita a esta temperatura durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, se agregan NH₄Cl saturado y agua, y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (EtOAc/hexano: 10 por ciento ~ 40 por ciento) para dar el 1-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ol (0.81 gramos, 25 por ciento). M/Z=264.13[M+1].

1-(2-Cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ona (2)

La suspensión de 1-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ol (0.80 gramos, 3.03 milimoles) y reactivo Dess-Martin (1.54 gramos, 3.64 milimoles) en diclorometano (20 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado se filtra. Se agrega agua al filtrado y se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (EtOAc/hexano: 5 por ciento a aproximadamente 20 por ciento) para dar la 1-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ona (0.71 gramos, 89 por ciento). M/Z=262.10[M+1].

1-(2-Cloro-5-fluoro-4-[(S)-1-[(R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il]-piridina (4)

A una solución de la 1-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ona (0.71 gramos, 2.71 milimoles) en acetona (15 mililitros), se le agregan resina Amberlyst 15 (1.1 gramos) y agua (0.5 mililitros). Después de la agitación mecánica durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla se filtra. Las perlas de resina se lavan con acetona y diclorometano. El filtrado se concentra para dar el 4-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4-oxo-butiraldeído (3), el cual se utiliza en el siguiente paso sin mayor purificación.

La solución de 4-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4-oxo-butiraldeído en diclorometano (25 mililitros) se enfría a -78°C, entonces se agregan trietoxi-borohidruro de sodio (1.72 gramos, 8.14 milimoles) y ácido acético (0.2 mililitros). Después de que la mezcla se agita a esta temperatura durante 30 minutos, se agrega R(+)-α-metil-bencil-amina

(0.39 gramos, 2.57 milimoles) y la mezcla se calienta a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega NaHCO_3 saturado a la mezcla, y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con dicloro-metano y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (EtOAc/hexano: 5 por ciento a aproximadamente 20 por ciento), para dar la 1-(2-cloro-5-fluoro-4-((S)-1-((R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-piridina (0.57 gramos, 62 por ciento). HR Masas M/Z=335.1330 [M+1].

(5-Fluoro-4-((S)-1-((R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-piridin-2-il)-(4-fluoro-fenil)-metil-amina (5)

A una solución de la 1-(2-cloro-5-fluoro-4-((S)-1-((R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-piridina (100 miligramos, 0.30 milimoles) en tolueno (25 mililitros), se le agregan (4-fluoro-fenil)-metil-amina (48 miligramos, 0.39 milimoles), 2-(díciclohexil-fosfino)-bifenilo (10 miligramos, 0.03 milimoles), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 miligramos, 0.015 milimoles) y terbutóxido de potasio (84 miligramos, 0.75 milimoles). La mezcla de reacción se agita a 85°C durante 3 horas y se enfría a temperatura ambiente. Se agregan agua y EtOAc a la mezcla. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (EtOAc/hexano: 10 por ciento a aproximadamente 40 por ciento) para dar la (5-fluoro-4-((S)-1-((R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-piridin-2-il)-(4-fluoro-fenil)-metil-amina (120 miligramos, 95 por ciento). M/Z=424.23 [M+1].

Para el resto de la síntesis del compuesto E, MS ESI 514.30 (M+H)⁺, se siguen los procedimientos correspondientes empleados en la síntesis de los Ejemplos 1 y 3.

Ejemplos 6 a 31

Los siguientes compuestos se hacen mediante procedimientos similares a aquéllos de los ejemplos anteriores.

Ej.	Nombre	+MS ESI (M+H) ⁺
6	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-5-metil-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	515
7	(S)-N-((S)-2-[(S)-2-(4-Benzoil-5-metil-oxazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	481
8	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-5-metil-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	499
9	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-5-metil-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	487
10	(S)-N-((S)-2-[(S)-2-(4-Benzoil-oxazol-2-il)-pirrolidin-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	485
11	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	519
12	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(1H-indol-2-carbonil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	522
13	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	483.27
14	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[2-(4-Fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-4-il)-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-2-metil-amino-propionamida	456.27
15	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[2-(4-fluoro-benzoil)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	495.27
16	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	483.28
17	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[3-fluoro-2-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-4-il]-	514.29

Ej.	Nombre	+MS ESI (M+H) ⁺
	pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metil-amino-propionamida	
18	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[3-fluoro-2-(4-fluoro-benzoil)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	513.26
19	(S)-N-[(S)-2-((S)-2-{2-Amino-6-[N-(4-fluoro-fenil)-hidrazino]-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxo-etil]-2-metil-amino-propionamida	512.31
20	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(S)-2-(4-fenoxi-piridin-2-il)-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metil-amino-propionamida	465.3
21	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[6-(4-fluoro-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	498.3
22	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	495.3
23	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[6-(4-fluoro-benzoil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	510.3
24	(S)-N-[(S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-{5-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metil-amino-propionamida	496.3
25	(S)-N-[(S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-{4-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metil-amino-propionamida	496.3
26	(S)-N-[(S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-{6-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metil-amino-propionamida	511.3
27	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Fluoro-benzoil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metil-amino-propionamida	458.2
28	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Fluoro-benzoil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metil-amino-propionamida	470.2
29	(S)-N-[(S)-1-((S)-2-{6-[(4-Fluoro-fenil)-metil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-2-metil-amino-propionamida	471.3
30	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[6-(4-fluoro-fenil-amino)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	497.3
31	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Fluoro-fenil-amino)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metil-amino-propionamida	457.3

Con el objeto de medir la capacidad de los compuestos de la invención para enlazarse con el bolsillo de enlace de péptido BIR3, se utilizan un ELISA y un ensayo basado en células.

Ejemplo 32 ELISA

Los compuestos se incuban con la proteína de fusión GST-BIR3 y el péptido SMAC biotinilado (AVPFAQK) en placas de 96 cavidades recubiertas con estreptavidina. Para el ELISA de XIAP BIR3 Smac, se utiliza una fusión de GST-BIR3 que contiene los aminoácidos 248-358 a partir de XIAP. Para el ELISA de CIAP1 BIR3 Smac, se utiliza una fusión de GST-BIR3 que contiene los aminoácidos 259-364 a partir de CIAP1. En seguida de una incubación de 30 minutos, los pozos se lavan extensamente. La proteína de fusión GST-BIR3 restante se monitorea mediante un ensayo ELISA que implica primero la incubación con anticuerpos de cabra anti-GST, seguida por lavado e incubación con anticuerpos anti-cabra conjugados con fosfatasa alcalina. La señal se amplifica utilizando Attophos (Promega), y se lee con Cytoflour Excitación de 450 nanómetros/40 y Emisión de 580 nanómetros. Las IC₅₀s corresponden a la concentración del compuesto que desplaza la mitad de la señal de GST-BIR3. La IC₅₀ para la Smac no biotinilada es de 400 nM. Los valores IC₅₀ de los compuestos de los Ejemplos 1 a 4, en los ensayos ELISA descritos, estuvieron en el intervalo de <0.001 a 10 µM.

Ejemplo 33 Ensayo de proliferación celular

Se monitorea la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento de células tumorales *in vitro*, empleando el Ensayo de Proliferación Celular No Radioactivo CellTiter 96® AQ_{ueous} (Promega). Este ensayo se compone de soluciones de un compuesto de tetrazolio novedoso [3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-5-(3-carboxi-metoxi-fenil)-2-(4-sulfo-fenil)-2H-tetrazolio, sal interna; MTS] y un reactivo de acoplamiento de electrones (metosulfato de fenazina) PMS. El MTS se bio-reduce mediante las células en un producto de formazano, cuya absorbencia se mide a 490 nanómetros. La conversión del MTS en el producto de formazano soluble en agua se lleva a cabo mediante las enzimas de deshidrogenasa encontradas en las células metabólicamente activas. La cantidad de producto de formazano medida por la cantidad de absorbencia a 490 nanómetros es directamente proporcional al número de células vivas en el cultivo. Los valores IC₅₀ de los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 4 en este ensayo celular, estuvieron en el intervalo de <0.001 a 50 µM.

Ejemplo 34 Tabletas 1 que comprenden compuestos de la fórmula (I)

Se preparan tabletas que comprenden, como ingrediente activo, 50 miligramos de cualquiera de los compuestos de la fórmula (I) mencionados en los Ejemplos 1 a 4 precedentes, de la siguiente composición, empleando el método de rutina:

Composición	
Ingrediente activo	50 mg
Almidón de trigo	60 mg
Lactosa	50 mg
Sílice coloidal	5 mg
Talco	9 mg
Estearato de magnesio	1 mg
Total	175 mg

Fabricación: El ingrediente activo se combina con parte del almidón de trigo, la lactosa, y la sílice coloidal, y la mezcla se comprime a través de un tamiz. Se mezcla una parte adicional del almidón de trigo con 5 veces la cantidad de agua, en un baño de agua, para formar una pasta, y la mezcla hecha primero se amasa con esta pasta hasta que se forme una masa débilmente plástica.

Los gránulos secos se comprimen a través de un tamiz que tiene un tamaño de malla de 3 milímetros, se mezclan con una mezcla previamente tamizada (tamiz de 1 milímetro) del almidón de maíz restante, estearato de magnesio, y talco, y se comprimen para formar tabletas ligeramente biconvexas.

Ejemplo 35 Tabletas 2 que comprenden compuestos de la fórmula (I)

Se preparan tabletas que comprenden, como ingrediente activo, 100 miligramos de cualquiera de los compuestos de la fórmula (I) de los Ejemplos 1 a 4, con los siguientes procedimientos convencionales:

Composición	
Ingrediente activo	100 mg
Lactosa cristalina	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg

Composición	
Aerosil	2 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Total	447 mg

Fabricación: El ingrediente activo se mezcla con los materiales portadores y se comprime por medio de una máquina formadora de tabletas (Korsch EKO, Diámetro del troquel de 10 milímetros).

Ejemplo 36 Cápsulas

- 5 Se preparan cápsulas que comprenden, como ingrediente activo, 100 miligramos de cualquiera de los compuestos de la fórmula (I) dados en los Ejemplos 1 a 4, de la siguiente composición, de acuerdo con los procedimientos convencionales:

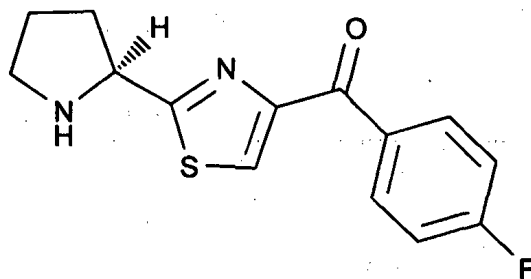
Composición	
Ingrediente Activo	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg
Total	318.5 mg

La fabricación se hace mezclando los componentes y rellenándolos en cápsulas de gelatina dura, tamaño 1.

El término "ingrediente activo", como se utiliza en la presente, se refiere a un compuesto de las fórmulas (I)-(VII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente.

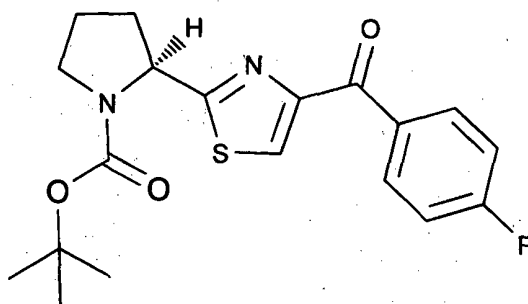
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula 7



(7).

2. Un compuesto de fórmula 6



(6).