

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 637**

51 Int. Cl.:

C07K 5/062 (2006.01)

A61K 38/05 (2006.01)

C12N 9/64 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2011 PCT/IB2011/000264**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2011 WO11098904**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2011 E 11741951 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2534170**

54 Título: **Compuestos de unión al dominio BIR IAP**

30 Prioridad:

19.11.2010 US 415638 P
12.02.2010 US 303809 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.07.2017

73 Titular/es:

PHARMASCIENCE INC. (100.0%)
6111 Royalmount Avenue Suite 100
Montréal, Québec H4P 2T4, CA

72 Inventor/es:

LAURENT, ALAIN;
PROULX, MELANIE;
ROSE, YANNICK;
DENISSOVA, IRINA;
DAIRI, KENZA;
JARVIS, SCOTT y
JAQUITH, JAMES, B.

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 625 637 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de unión al dominio BIR IAP.

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica la prioridad de las Solicitudes de patente provisional de Estados Unidos 61/303.809, presentada el 12 de febrero de 2010 y 61/415.638, presentada el 19 de noviembre de 2010.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La apoptosis, o muerte celular programada, se produce típicamente en el desarrollo normal y mantenimiento de los tejidos sanos en los organismos multicelulares. Es un proceso complejo que da como resultado la eliminación de células dañadas, enfermas o de desarrollo redundante, en ausencia de signos de inflamación o necrosis.

15

Se sabe que rutas apoptóticas intrínsecas están desreguladas en una diversidad de trastornos, incluyendo el cáncer y trastornos linfoproliferativos, enfermedades neurodegenerativas y afecciones autoinmunes e inflamatorias, tales como esclerosis múltiple y artritis reumatoide. Por ejemplo, las células cancerosas adquieren la capacidad de superar o eludir la apoptosis y continúan con una proliferación inapropiada a pesar de fuertes señales proapoptóticas, tales como hipoxia, citocinas endógenas, tratamientos de radiación y quimioterapia. Las células anormalmente resistentes a la apoptosis también se han asociado a enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Por ejemplo, se ha observado resistencia a la apoptosis en los sinoviocitos de tipo fibroblasto en relación con la artritis reumatoide (RA), y en los queratinocitos en relación con la psoriasis. También se han observado linfocitos T anormalmente resistentes a la apoptosis en varias enfermedades autoinmunes o inflamatorias, tales como esclerosis múltiple, artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática y alepecia areata. También se ha demostrado que las células efectoras patógenas tienen resistencia a las señales apoptóticas normales. Se cree que la resistencia a la apoptosis normal es causada, al menos en parte, por un aumento de la actividad de las rutas anti-apoptóticas o la expresión de genes anti-apoptóticos.

20

25

30

35

Las caspasas son una parte integral de la ruta apoptótica. Las caspasas son una familia de enzimas proteolíticas de la clase de cisteína proteasas que se sabe que inician y ejecutan la apoptosis. En las células normales, las caspasas están presentes como zimógenos inactivos, pero son activadas catalíticamente por cualquiera de varias señales externas. Las señales activadoras de caspasa incluyen, por ejemplo, la liberación de citocinas o agentes inmunológicos después de la activación del receptor de muerte impulsada por ligando, o la liberación de factores mitocondriales, tal como citocromo C, después de una lesión celular genotóxica, quimiotóxica o inducida por radiación.

40

Los inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP) constituyen una familia de proteínas que inhiben las caspasas, suprimiendo de este modo la apoptosis celular. Debido a su función principal en la regulación de la actividad de caspasa, los IAP son capaces de inhibir la muerte celular programada de una gran diversidad de desencadenantes. Se cree que los IAP desempeñan una función en la pérdida de los mecanismos de control del crecimiento celular homeostáticos o endógenos, así como en la resistencia a los fármacos quimioterapéuticos y terapia de radiación.

45

Los IAP contienen de uno a tres dominios estructurales homólogos conocidos como dominios de repetición de IAP de baculovirus (BIR). También pueden contener un dominio de dedo de cinc RING en el extremo C, con capacidad de inducir la ubiquitinación de moléculas de unión a IAP a través de su función de ligasa E3. Los IAP humanos conocidos como XIAP, HIAP1 (también conocido como cIAP2) y HIAP2 (cIAP1) tienen, cada uno, tres dominios BIR y un dedo de cinc RING carboxi terminal. Otro IAP conocido como NAIP tiene tres dominios BIR (BIR1, BIR2 y BIR3), pero ningún dominio RING. Otros IAP conocidos como Livina, TslAP y MLIAP tienen únicamente un único dominio BIR y un único dominio RING.

50

55

El inhibidor de apoptosis ligando al cromosoma X (XIAP) es un ejemplo de un IAP que puede inhibir, por medio de unión directa, el iniciador caspasa, conocido como caspasa-9, y las caspasas efectoras, conocidas como caspasa-3 y caspasa-7. Es a través del dominio BIR3 que el XIAP se une a la caspasa-9 y la inhibe. El dominio enlazador-BIR2 de XIAP inhibe la actividad de las caspasas-3 y 7. Los dominios BIR también se han asociado a las interacciones de los IAP con el factor asociado al receptor de necrosis tumoral (TRAF) 1 y 2, y con TAB1, como proteínas adaptadoras que efectúan la señalización de supervivencia a través de la activación de NFκB. XIAP también puede inducir la eliminación de caspasas por medio de la actividad de la ligasa E3 del dominio de dedo de cinc RING, que induce degradación proteosómica mediada por ubiquitinación.

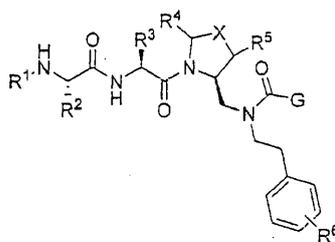
Por lo tanto, los IAP funcionan como un freno directo en la cascada de apoptosis, inhibiendo las caspasas activas y redirigiendo la señalización celular a un modo pro-supervivencia. La sobreexpresión sostenida de uno o más miembros de la familia de proteínas IAP, por lo tanto, permite que las células enfermas, tales como las células cancerosas y las células implicadas en enfermedad autoinmune, eviten la apoptosis. De hecho, se ha mostrado que la sobreexpresión de IAP es un pronóstico de mal resultado clínico en múltiples tipos de cáncer. Además, la supresión de la expresión de IAP a través de estrategias de ARN de antisentido o ARNsi sensibiliza las células tumorales con respecto a una amplia diversidad de ataques apoptóticos, incluyendo quimioterapia, radioterapia y activación mediada por ligando de los receptores de muerte. En el caso de XIAP, esto se ha mostrado en cánceres tan diversos como leucemia y cáncer de ovario. La sobreexpresión de cIAP1 y cIAP2 también se ha observado en una diversa variedad de neoplasias, incluyendo meduloblastomas, carcinomas de células renales, glioblastomas y carcinomas gástricos. Por estas razones, los IAP son dianas terapéuticas válidas y se cree que los compuestos que inhiben su expresión o función tienen una utilidad significativa en el tratamiento de enfermedades proliferativas asociadas a la apoptosis desregulada, incluyendo cáncer y enfermedades autoinmunes e inflamatorias.

15

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención es como se describe en las reivindicaciones adjuntas.

20 Se proporciona en el presente documento un compuesto de Fórmula 1



o una sal del mismo, en la que

25

R¹ es H o alquilo;

R² es metilo o etilo;

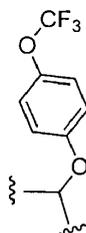
R³ es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con un amino, alquilamino o alcoxi;

30

cada uno de R⁴ y R⁵ es, independientemente, H o alquilo;

R⁶ es H, halógeno o alcoxi;

X es O, S, CH₂, -(CH₂)₂-,

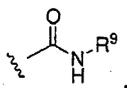


35

o CH-R⁷, en la que R⁷ es NR⁸, OR⁸, NC(O)OR⁸, NHC(O)R⁸ o NHSO₂R⁸, en la que R⁸ es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, o heteroarilo, cualquiera de R⁸ puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con un alquilo, alcoxi, haloalcoxi o halógeno;

y G es

40



en la que R⁹ es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo sustituidos o sin sustituir.

También se proporcionan en el presente documento métodos para preparar un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, así como compuestos útiles como intermedios en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

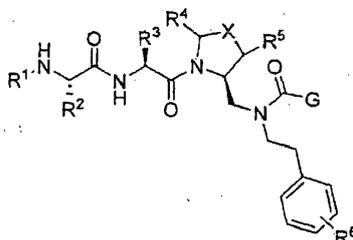
En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como un método para preparar el mismo que comprende combinar un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona el compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, para su uso en la mejora de la apoptosis en una célula o para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

También se desvela en el presente documento una sonda que comprende un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, y una etiqueta detectable, así como un método de uso de la sonda para identificar un compuesto que se une a un dominio BIR IAP, comprendiendo el método: (a) poner en contacto un dominio BiR IAP con la sonda para formar un complejo sonda:dominio BIR, siendo la sonda desplazable por un compuesto de ensayo; (b) medir una señal de la sonda para establecer un nivel de referencia; (c) poner en contacto el complejo sonda:dominio BIR con un compuesto de ensayo; (d) medir la señal de la sonda; y (e) comparar la señal de la etapa (d) con el nivel de referencia, en el que una modulación de la señal (por ejemplo, un aumento o disminución en la señal con respecto al nivel de referencia) indica que el compuesto de ensayo se une al dominio BIR.

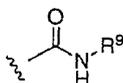
25 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Se desvela en el presente documento un compuesto de Fórmula 1:



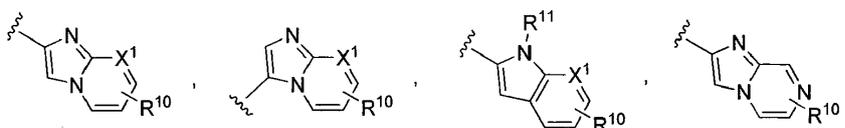
o una sal del mismo. La invención incluye todos los compuestos descritos por la Fórmula 1 y sales de los mismos, sin limitación. Sin embargo, para los fines de ilustración adicional, se analizan en el presente documento aspectos y elementos preferidos de la invención.

De acuerdo con la Fórmula 1, G puede ser un grupo con la estructura

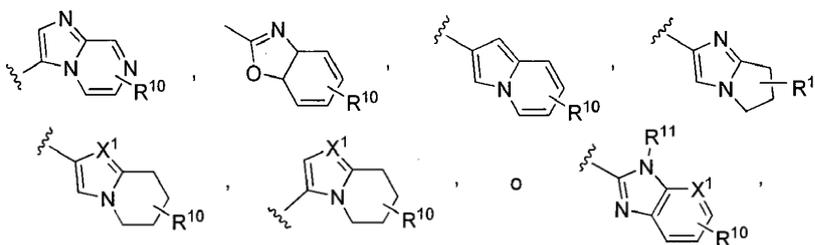


en la que R⁹ es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo sustituidos o sin sustituir. Por ejemplo, R⁹ puede ser un grupo fenilo opcionalmente sustituido con un halógeno o alcoxi.

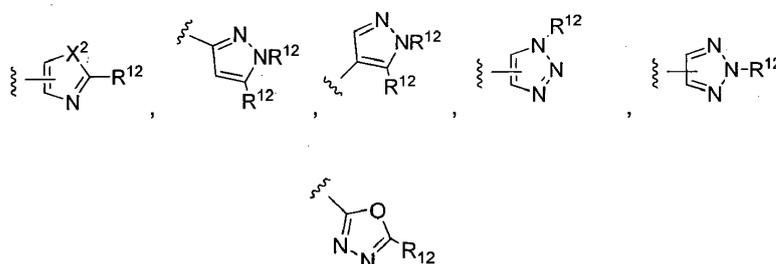
Como alternativa, G puede ser un anillo de azol o pirrol sustituido o sin sustituir, opcionalmente condensado a un anillo de arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocíclico sustituido o sin sustituir. Por ejemplo, G puede ser



45

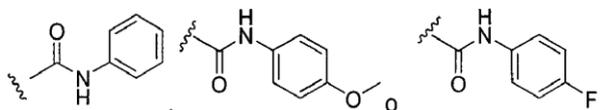


en la que X^1 es CH o N, R^{10} es H, halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, arilo, amino, o NHC(O)-alquilo, y R^{11} es 5 hidrógeno, alquilo, o NHC(O)CH₃. G también puede ser

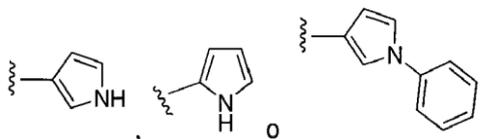


en las que X^2 es NH, NR^{12} , O, o S, y cada R^{12} es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, NHC(O)CH₃, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo, alcoxi o halógeno.

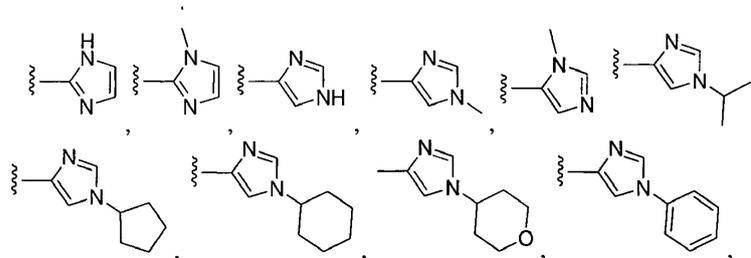
De acuerdo con una realización, G es:

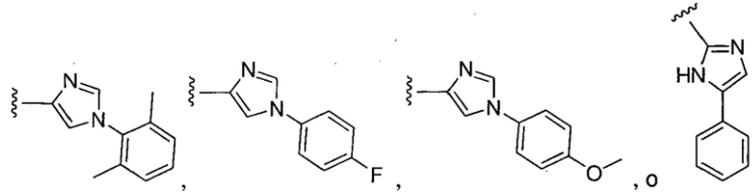


o un pirrol sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:

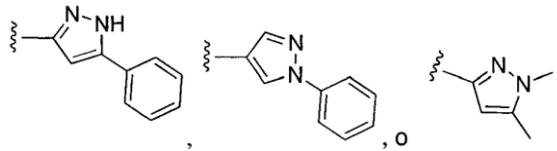


o un imidazol sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:



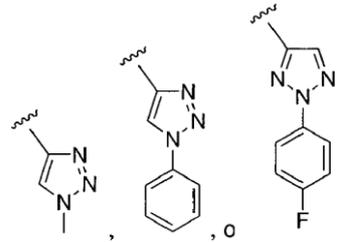


o un pirazol sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:



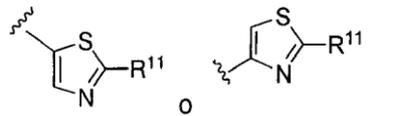
5

o un triazol sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:



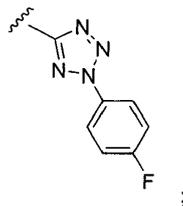
10

o un tiazol sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:

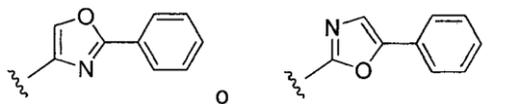


15 en las que R¹¹ es NHC(O)CH₃ o fenilo;

o un tetrazol sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:

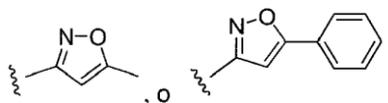


20 o un oxazol sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:

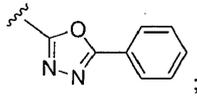


o un isoxazol sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:

25

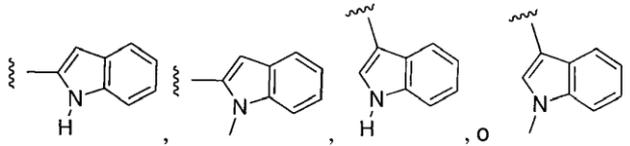


o un oxadiazol sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:

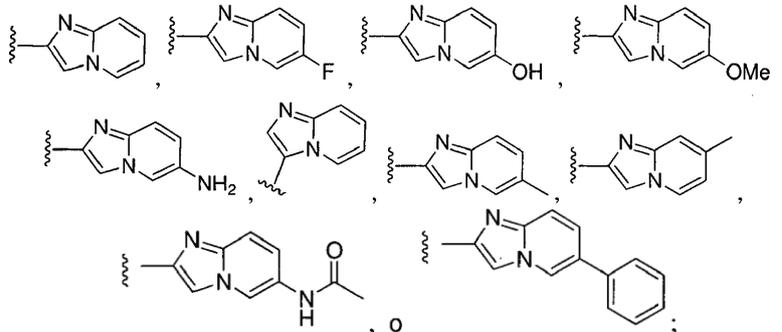


5

o un indol sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:

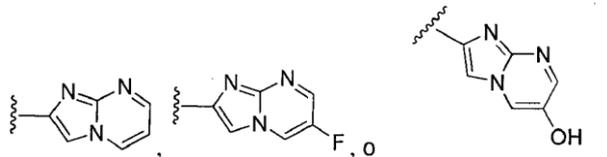


10 o una imidazo[1,2-a]piridina sustituida o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:

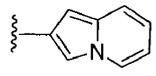


15

o una imidazo[1,2-a]pirimidina sustituida o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:

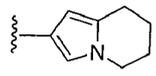


20 o una indolizina sustituida o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:

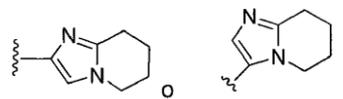


25

o una tetrahydroindolizina sustituida o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:

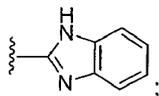


o una tetrahydroimidazo[1,2-a]piridina sustituida o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:

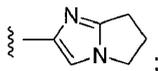


30

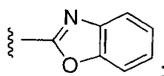
o un 1 H-benzo[d]imidazol sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:



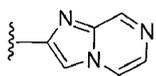
o un 6,7-dihidro-5H-pirrolol[1,2-a]imidazol sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:



o un benzo[d]oxazol sustituido o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación:

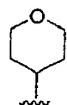
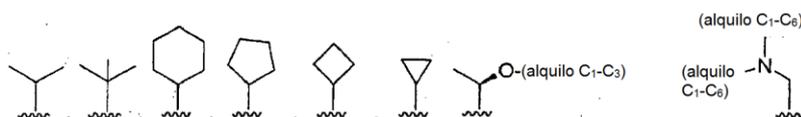


o una imidazo[1,2-a]pirazina sustituida o sin sustituir, cuyos ejemplos específicos incluyen, sin limitación

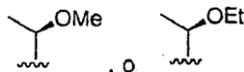


R¹ puede ser cualquier alquilo, tal como un alquilo C₁-C₃ (por ejemplo, metilo, etilo o propilo, incluyendo isopropilo), preferiblemente metilo, y R² es metilo o etilo.

R³ puede ser alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, o arilo, y puede estar opcionalmente sustituido además con un amino, alquilamino, o alcoxi. Los ejemplos no limitantes de grupos R³ adecuados incluyen alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, etc.), ciclohexilo, ciclopropilo, y tetrahidro-2H-piraniol. Por ejemplo, R³ puede ser:



De forma deseable, R³ es terc-butilo, ciclohexilo, tetrahidropiraniol,

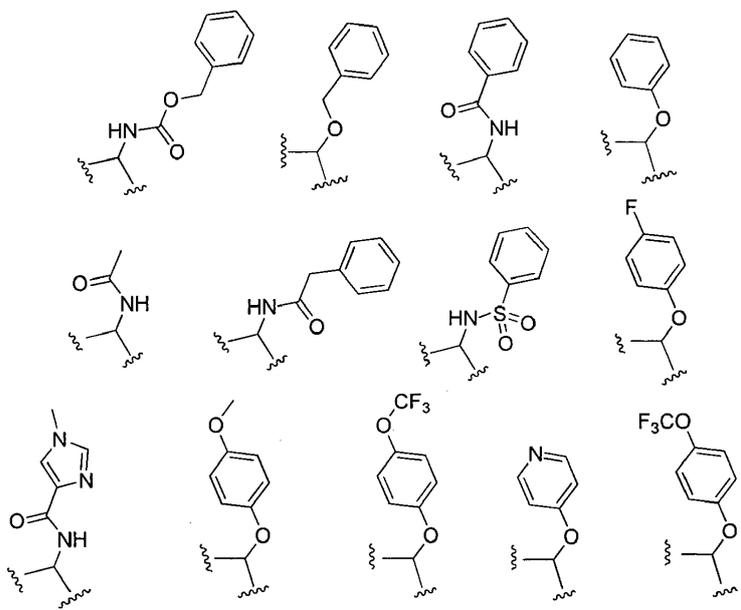


R⁴ y R⁵ son, independientemente, hidrógeno o alquilo, tal como un alquilo C₁-C₆. R⁶ puede ser hidrógeno, halógeno, o un alcoxi, tal como un alcoxi C₁-C₆. De forma deseable, R⁶ es hidrógeno, flúor, o un alcoxi C₁-C₃, tal como metoxi o etoxi.

X puede ser O, S, CH₂, -(CH₂)₂- o CH-R⁷, en la que R⁷ es NR⁸, OR⁸, NHC(O)OR⁸, NHC(O)R⁸ o NHSO₂R⁸, y R⁸ es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, o heteroarilo. R⁸ puede estar sustituido además con un alquilo, alcoxi, haloalquilo, o halógeno. De acuerdo con algunas realizaciones, X es CH₂. En otras realizaciones, X es CH-NHC(O)R⁸, y R⁸ es alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente

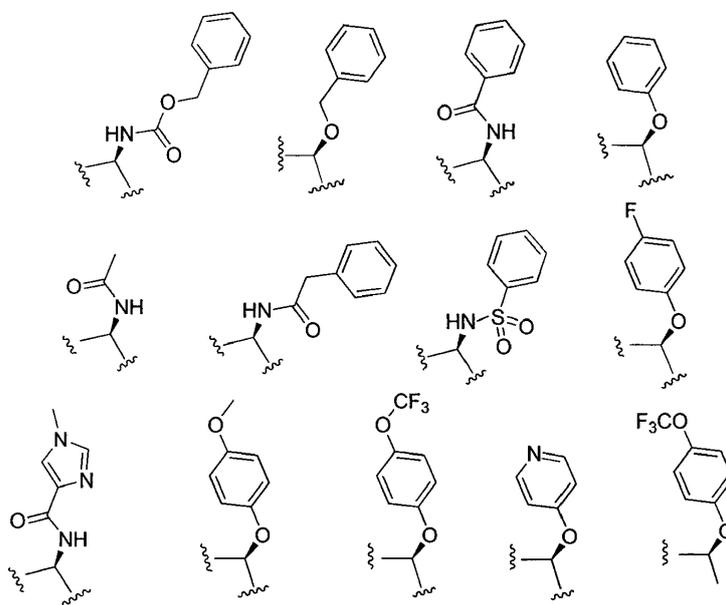
sustituido además con un alquilo, alcoxi, haloalquilo o halógeno. Aún en otras realizaciones, X es CH-OR⁸ y R⁸ es arilo o arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido además con halógeno. Los ejemplos específicos de X incluyen, sin limitación:

5



o, más particularmente:

10



Cualquiera de los grupos de sustituyentes anteriores, tanto en aspectos generales como preferidos, puede emplearse en cualquier combinación para proporcionar un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo. Los ejemplos específicos de compuestos de Fórmula 1 o sales de los mismos, se proporcionan en la Tabla 1 y los Ejemplos.

Cuando se indica un intervalo del número de átomos en una estructura (por ejemplo, un alquilo, haloalquilo,

alquilamino, alqueno C₁-C₈, C₁-C₆, C₁-C₄, o C₁-C₃, etc.), se contempla especialmente que también puede usarse cualquier subintervalo o número individual de átomos de carbono que está dentro del intervalo indicado. Por lo tanto, por ejemplo, la mención de un intervalo de 1-8 átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₈), 1-6 átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₆), 1-4 átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₄), 1-3 átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₃), o 2-8 átomos de carbono (por ejemplo, C₂-C₈) como se usa con respecto a cualquier grupo químico (por ejemplo, alquilo, haloalquilo, alquilamino, alqueno, etc.) al que se hace referencia en el presente documento, incluye y describe específicamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono, según sea apropiado, así como cualquier subintervalo de los mismos, (por ejemplo, 1-2 átomos de carbono, 1-3 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono, 1-5 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 1-7 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 2-3 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono, 2-5 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-7 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 3-4 átomos de carbono, 3-5 átomos de carbono, 3-6 átomos de carbono, 3-7 átomos de carbono, 3-8 átomos de carbono, 4-5 átomos de carbono, 4-6 átomos de carbono, 4-7 átomos de carbono, 4-8 átomos de carbono, 5-6 átomos de carbono, 5-7 átomos de carbono, 5-8 átomos de carbono, 6-7 átomos de carbono, o 6-8 átomos de carbono, según sea apropiado).

15 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "sustituido" se refiere a un grupo sustituido por uno a cuatro o más sustituyentes. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, cicloalqueno, aroilo, halo, haloalquilo (por ejemplo, trifluorometilo), haloalcoxi (por ejemplo, trifluorometoxi), hidroxilo, alcoxi, alquiltioéter, cicloalquiloxi, heterociclooxi, oxo, alcanilo, arilo, arilalquilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, alquilheteroarilo, heterociclo, ariloxi, alcaniloxi, amino, alquilamino, arilamino, arilalquilamino, cicloalquilamino, heterocicloamino, amino mono- y di-sustituido (en el que los dos sustituyentes en el grupo amino se seleccionan entre alquilo, arilo o arilalquilo), alcanilamino, aroilamino, aralcanilamino, alcanilamino sustituido, arilamino sustituido, aralcanilamino sustituido, tiol, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, cicloalquiltio, heterociclotio, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, sulfonamido (por ejemplo, SO₂NH₂), sulfonamido sustituido, nitro, ciano, carboxi, carbamilo (por ejemplo, CONH₂), carbamilo sustituido (por ejemplo, CONH-alquilo, CONH-arilo, CONH-arilalquilo, o casos en los que hay dos sustituyentes en el nitrógeno seleccionados de entre alquilo o arilalquilo), alcocarbonilo, arilo, arilo sustituido, guanidino, heterocicloalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir (tales como, indolilo, imidazolilo, furilo, tienilo, tiazolilo, pirrolidilo, piridilo, pirimidilo y similares).

30 Como se usa en el presente documento, el término "azol" pretende incluir un anillo que contiene nitrógeno de cinco miembros que contiene al menos un miembro nitrógeno, azufre, u oxígeno en el anillo. Los ejemplos no limitantes de azoles incluyen pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, pentazol, tiazol, isotiazol, oxazol e isoxazol.

35 Como se usa en el presente documento, el término "pirrolo" pretende incluir un anillo heterocíclico aromático de cinco miembros que contiene un átomo de nitrógeno. Pirrolo, como se usa en el presente documento, también incluye los derivados hidrogenados 1-, 2-, y 3-pirrolina.

40 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono (por ejemplo, alquilo C₁-C₂₀, alquilo C₁-C₈, alquilo C₁-C₆, etc.). Por ejemplo, un alquilo C₁-C₆ incluye grupos alquilo con 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada. De forma análoga, un alquilo C₁-C₄ incluye grupos alquilo que tienen 1, 2, 3 o 4 carbonos en una disposición lineal o ramificada, y un alquilo C₁-C₂₀ incluye grupos alquilo que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Los alquilos de cadena ramificada saturados representativos incluyen -metilo, -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -n-pentilo, -n-hexilo, -n-heptilo, -n-octilo, -n-nonilo y -n-decilo; mientras que los alquilos ramificados saturados representativos incluyen -isopropilo, -sec-butilo, -isobutilo, -terc-butilo, -isopentilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, 2,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilpentilo, 2,4-dimetilpentilo, 2,3-dimetilhexilo, 2,4-dimetilhexilo, 2,5-dimetilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,2-dimetilhexilo, 3,3-dimetilpentilo, 3,3-dimetilhexilo, 4,4-dimetilhexilo, 2-etilpentilo, 3-etilpentilo, 2-etilhexilo, 3-etilhexilo, 4-etilhexilo, 2-metil-2-etilpentilo, 2-metil-3-etilpentilo, 2-metil-4-etilpentilo, 2-metil-2-etilhexilo, 2-metil-3-etilhexilo, 2-metil-4-etilhexilo, 2,2-dietilpentilo, 3,3-dietilhexilo, 2,2-dietilhexilo, 3,3-dietilhexilo, y similares. Un grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido. Para los propósitos de describir la invención, el término "alquilo" incluye un "alqueno" cuando sea apropiado.

55 Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" pretende indicar un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono, en el que al menos dos de los átomos de carbono están unidos entre sí por un doble enlace, y que tiene la regioquímica E o Z, o una combinación de las mismas. Por ejemplo, un grupo alqueno C₂-C₆ incluye grupos hidrocarburo que tienen 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos

en una disposición lineal o ramificada, estando al menos dos de los átomos de carbono unidos por un doble enlace. Los ejemplos de alqueno C_2-C_6 incluyen etenilo (vinilo), 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, -2-butenilo, -isobutenilo, -1-pentenilo, -2-pentenilo, -3-metil-1-butenilo, -2-metil-2-butenilo, -2,3-dimetil-2-butenilo, -1-hexenilo, -2-hexenilo, -3-hexenilo, -1-heptenilo, -2-heptenilo, -3-heptenilo, -1-octenilo, -2-octenilo, -3-octenilo, -1-nonenilo, -2-nonenilo, -3-nonenilo, -1-decenilo, -2-decenilo, -3-decenilo y similares. Un grupo alqueno puede estar sin sustituir o sustituido. Para los propósitos de describir la invención, el término "alqueno" incluye un "alqueno" cuando sea apropiado.

Como se usa en el presente documento, el término "alquino" pretende indicar grupos hidrocarburo insaturados de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono en los mismos y en los que al menos dos átomos de carbono están unidos entre sí por un triple enlace. Por ejemplo, C_2-C_4 como en alquino C_2-C_4 , se define como incluyendo grupos que tienen 2, 3 o 4 átomos de carbono en una cadena, estando al menos dos de los átomos de carbono unidos entre sí por un triple enlace. Los ejemplos de dichos alquinos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, -1-butinilo, -2-butinilo, -1-pentinilo, -2-pentinilo, -3-metil-1-butinilo, -4-pentinilo, -1-hexinilo, -2-hexinilo, -5-hexinilo, -1-heptinilo, -2-heptinilo, -6-heptinilo, -1-octinilo, -2-octinilo, -7-octinilo, -1-noninilo, -2-noninilo, -8-noninilo, -1-decinilo, -2-decinilo, -9-decinilo, y similares. Un grupo alquino puede estar sin sustituir o sustituido. Para los propósitos de describir la invención, el término "alquino" incluye un "alquino" cuando sea apropiado.

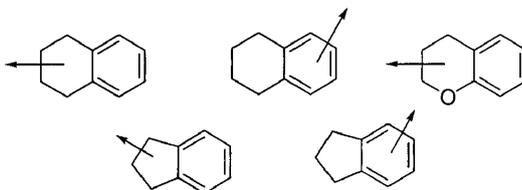
Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquano" pretende indicar un grupo hidrocarburo alifático saturado monocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono en el mismo, por ejemplo, C_3-C_7 como en cicloalquano C_3-C_7 , se define como incluyendo grupos que tienen 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos en una disposición monocíclica. Los ejemplos de cicloalquano C_3-C_7 como se ha definido anteriormente incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Para los propósitos de describir la invención, el término "cicloalquano" incluye un "cicloalquano" cuando sea apropiado.

Como se usa en el presente documento, el término "cicloalqueno" pretende indicar un grupo hidrocarburo alifático insaturado monocíclico que tiene el número especificado de átomos de carbono en el mismo, por ejemplo, C_3-C_7 como en cicloalqueno C_3-C_7 , se define como incluyendo grupos que tienen 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos en una disposición monocíclica. Los ejemplos de cicloalqueno C_3-C_7 como se ha definido anteriormente incluyen, pero sin limitación, ciclopropenilo, ciclohexenilo y ciclohexenilo. Para los propósitos de describir la invención, el término "cicloalqueno" incluye un "cicloalqueno" cuando sea apropiado.

Como se usa en el presente documento, el término "halo" o "halógeno" pretende indicar flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "haloalquano" pretende indicar un alquano como se ha definido anteriormente, en el que cada átomo de hidrógeno puede reemplazarse sucesivamente por un átomo de halógeno. Los ejemplos de haloalquanos incluyen, pero sin limitación, CH_2F , CHF_2 y CF_3 .

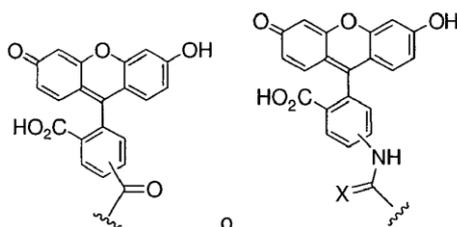
Como se usa en el presente documento, el término "arilo", en solitario o junto con otro radical, se refiere a un grupo monocíclico carbocíclico aromático que contiene 6 átomos de carbono que pueden condensarse además a un segundo o un tercer grupo carbocíclico de 5 o 6 miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado. Arilo incluye, pero sin limitación, fenilo, indanilo, 1-naftilo, 2-naftilo, tetrahidronaftilo, 1-antraceno, 2-antraceno, 9-antraceno, 1-fenantrilo, 2-fenantrilo, 3-fenantrilo, 4-fenantrilo, y 5-fenantrilo. Los arilos pueden conectarse a otro grupo en una posición adecuada en el anillo de cicloalquano o el anillo aromático. Por ejemplo:



Las líneas dibujadas perpendiculares a un enlace entre miembros de un anillo, tal como las líneas de flechas anteriores, indican un enlace que puede estar unido a cualquiera de los átomos en el anillo adecuados (por ejemplo, un punto de unión en cualquier miembro adecuado del anillo). Para los propósitos de describir la invención, el término "arilo" incluye un "arileno" cuando sea apropiado.

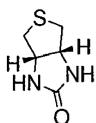
Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" pretende indicar un sistema anular monocíclico o bicíclico de hasta diez átomos, en el que al menos un anillo es aromático, y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, y S. El sustituyente heteroarilo puede estar unido a través de un átomo de carbono en el anillo o uno de los heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero sin limitación tienilo, bencimidazolilo, benzo[b]tienilo, furilo, benzofuranilo, piranilo, isobenzofuranilo, cromenilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolizínilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, 4H-quinolizínilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, pteridinilo, isotiazolilo, isocromanilo, cromanilo, isoxazolilo, furazanilo, indolinilo, isoindolinilo, tiazolo[4,5-b]-piridina, y derivados de fluoresceína, tales como:

10



Para los propósitos de describir la invención, el término "heteroarilo" incluye un "heteroarileno".

15 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" pretende indicar un sistema anular no aromático de 5, 6 o 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, piperidilo, pirrolinilo, piperazinilo, imidazolidinilo, morfolinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, y



20

Para los propósitos de describir la invención, el término "heterociclilo" incluye un "heterociclileno".

25 Como se usa en el presente documento, el término "heterobiciclo" en solitario o junto con otro radical, pretende indicar un heterociclo como se ha definido anteriormente, condensado a otro grupo cíclico, ya sea un heterociclo, un anillo o cualquier otro grupo cíclico definido en el presente documento. Los ejemplos de dichos heterobiciclos incluyen, pero sin limitación, coumarina, benzo[d][1,3]dioxol, 2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxina y 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepina.

30 Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende indicar O, S o N.

En la medida en que cualquier grupo de sustituyentes indicado pueda ser incompatible con los métodos sintéticos descritos en el presente documento, el sustituyente puede estar protegido con un grupo protector adecuado (PG) que sea estable a las condiciones de reacción usadas en estos métodos. El grupo protector puede eliminarse en un punto adecuado en la secuencia de reacción del método para proporcionar un intermedio deseado o un compuesto diana. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuados se conocen bien por los expertos en la técnica, cuyos ejemplos pueden encontrarse en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Chemical Synthesis* (3ª ed.), John Wiley & Sons, NY (1999). Los ejemplos de grupos protectores usados a lo largo del documento incluyen, pero sin limitación Fmoc, Bn, Boc, CBz y COCF₃. En algunos casos, un sustituyente puede seleccionarse específicamente para que sea reactivo en las condiciones de reacción usadas en los métodos de esta invención. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que es útil en un compuesto intermedio en los métodos de esta invención, o es un sustituyente deseado en un compuesto diana.

45 La invención incluye cualquier sal de un compuesto descrito en el presente documento, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen tanto sales de adición de ácidos como de bases. Las sales de adición de ácidos incluyen, por ejemplo, sales formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares, o ácidos

- orgánicos, tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, y similares. Las sales de adición de bases incluyen las preparadas a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero sin limitación, la sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero sin limitación, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromo, purinas, piperazina, piperidina, N-etilpiperidina, resinas de poliamina, y similares. Preferiblemente, la sal conserva la eficacia biológica deseable y las propiedades de la forma de ácido o base libre del compuesto.
- 15 El compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, se une preferiblemente a un dominio BIR de un IAP. Los ejemplos de proteínas de unión a BIR incluyen, pero sin limitación, caspasas y proteínas de unión a BIR derivadas de mitocondrias, tales como Smac, Omi/WTR2A, y similares. Los ejemplos de IAP incluyen, pero sin limitación, NAIP de ser humano o ratón (Birc 1), HIAP-1 (clAP2, Birc 3), HIAP-2 (clAP1, Birc 2), XIAP, (Birc 4), survivina (Birc 5), livina (ML-IAP, Birc 7), ILP-2 (Birc 8) y Apollon/BRUCE (Birc 6) (véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos números 6.107.041; 6.133.437; 6.156.535; 6.541.457; 6.656.704; 6.689.562; Deveraux y Reed, *Genes Dev.* 13, 239-252, 1999; Kasof y Gomes, *J. Biol. Chem.*, 276, 3238-3246, 2001; Vucic et al., *Curr. Biol.* 10, 1359-1366, 2000; Ashab et al. *FEBS Lett.*, 495, 56-60, 2001. Los dominios BIR de los IAP están documentados en la bibliografía relevante, caracterizados típicamente por varios residuos aminoacídicos invariantes, incluyendo cisternas conservadas y un residuo de histidina conservado dentro de una secuencia particular. Los residuos del dominio BIR de algunos IAP humanos incluyen, por ejemplo, los residuos 21-93 (BIR1), 159-230 (BIR2), y 258-330 (BIR3) de XIAP (referencia a Swiss-Prot P98170), los residuos 41-113 (BIR1), 179-250 (BIR2), y 264-336 (BIR3) de HIAP-1 (referencia a XP-006266), y los residuos 24-96 (BIR1), 164-235 (BIR2), y 250-322 (BIR3) de HIAP-2 (referencia a XP-006267) (véase Verhagen et al., *Genome Biology*, 2(7): reviews 3009, 1-3009, 10 (2001)).
- 30 De forma deseable, el compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo se une a un dominio BIR de XIAP, preferiblemente XIAP humano. La unión del dominio BIR se puede detectar por medio de cualquier técnica adecuada. Por ejemplo, la unión al dominio BIR se puede detectar en base a la capacidad de los compuestos de ensayo para competir con la unión de una proteína de unión al dominio BIR conocida (por ejemplo, inhibiendo o impidiendo la unión de una proteína de unión al dominio BIR conocida con un dominio BIR dado). Se conocen proteínas de unión al dominio BIR de origen natural y sintéticas. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1 o sal del mismo, se une a uno o más IAP (tales como NAIP, HIAP-1, HIAP-2, XIAP, survivina, livina, ILP-2, o Apollon/BRUCE) con una K_i de menos de o aproximadamente 500 μM , 250 μM , 100 μM , 50 μM , 25 μM , 10 μM , 1 μM , 500 nM, 250 nM, 100 nM, o 50 nM (en los que un valor de K_i inferior representa una mayor afinidad de unión). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, se une a uno o más IAP con una K_i entre aproximadamente 500 μM a aproximadamente 50 nM, tal como de aproximadamente 250 μM a aproximadamente 50 nM, de aproximadamente 100 μM a aproximadamente 1 μM , o de aproximadamente 1 μM a aproximadamente 50 nM. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, se une tanto a XIAP como a HIAP2 con una K_i en uno de los intervalos anteriores.
- 45 Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros asimétricos, ejes quirales, y planos quirales. Por lo tanto, estos compuestos pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas y pueden definirse en cuanto a la estereoquímica absoluta, tal como (R) o (S) o, como (D) o (L) para los aminoácidos, y/o por la actividad óptica, tal como (+) y (-). La presente invención pretende incluir todos y cada uno de tales estereoisómeros posibles, presentes en forma pura o sustancialmente pura (por ejemplo, una forma ópticamente pura), o como una mezcla de isómeros en cualquier proporción, incluyendo mezclas racémicas. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L) pueden prepararse por síntesis quiral (asimétrica) usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o disolventes (sintonas quirales o reactivos quirales), o convirtiendo un enantiómero en otro por transformación asimétrica. Como alternativa, los isómeros se pueden resolver partiendo de mezclas de las formas isoméricas (por ejemplo, mezclas racémicas) usando las técnicas convencionales que incluyen, sin limitación, HPLC de fase inversa, formación de sales diastereoisoméricas, que se pueden separar por cristalización, cromatografía de gas-líquido o líquida, reacción selectiva de un estereoisómero con un reactivo específico de enantiómero. Cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química por medio de una técnica de separación, se puede requerir una etapa adicional para formar la forma enantiomérica deseada.

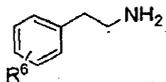
Algunos compuestos de la presente invención también pueden existir, en ciertas condiciones, en formas aniónicas, catiónicas o zwitteriónicas. Los compuestos de fórmula 1 y otras fórmulas descritas específicamente en la presente incluyen dichas formas alternativas.

- 5 De acuerdo con una realización preferida, el compuesto de fórmula 1 o sal del mismo, proporciona biodisponibilidad oral cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano. De forma deseable, el compuesto de fórmula 1 o sal del mismo, muestra una biodisponibilidad oral de aproximadamente el 10 % o más, aproximadamente el 15 % o más, o aproximadamente el 20 % o más. Más preferiblemente, el compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, muestra una biodisponibilidad oral de aproximadamente el 25 % o más, aproximadamente el 30 % o más, aproximadamente el 50 % o más, o incluso aproximadamente el 75 % o más (por ejemplo, aproximadamente el 80 % o más, aproximadamente el 90 % o más, o aproximadamente el 95 % o más). En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula 1 o sal del mismo, muestra una biodisponibilidad oral de entre aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 50 % a aproximadamente el 75 %, o de aproximadamente el 75 % a aproximadamente el 100 %.

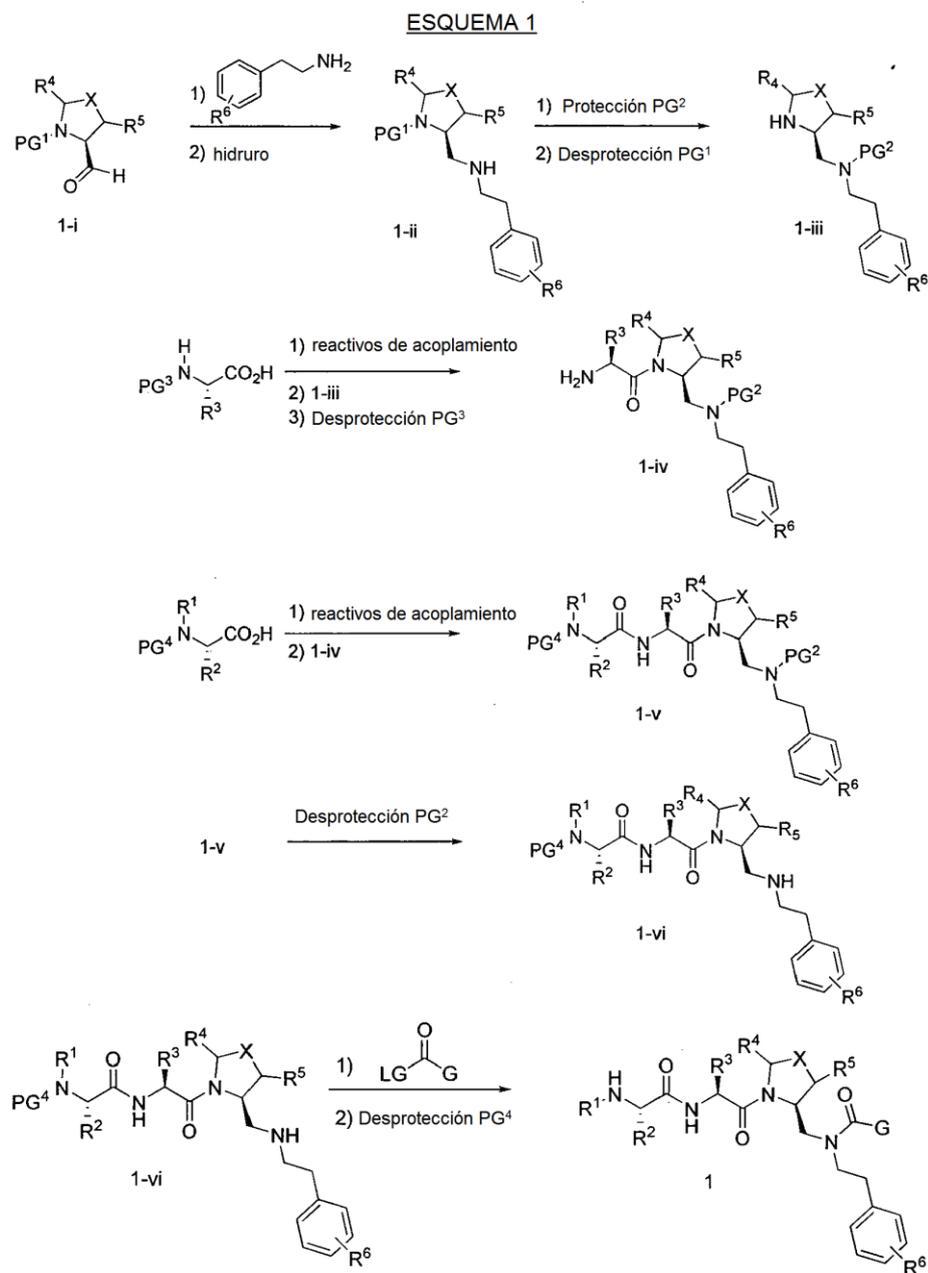
Métodos de síntesis

- 20 Los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden prepararse mediante cualquiera de varias técnicas. De acuerdo con un aspecto de la invención, los compuestos pueden prepararse de acuerdo con cualquiera de los Métodos A-C ilustrados por los Esquemas 1-4.

- El método A proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula 1 o sal del mismo, así como métodos para preparar compuestos intermedios asociados a los mismos, que comprenden una o más de las siguientes etapas: (1) combinar un derivado de prolinal (1-i) con una amina que tiene la fórmula

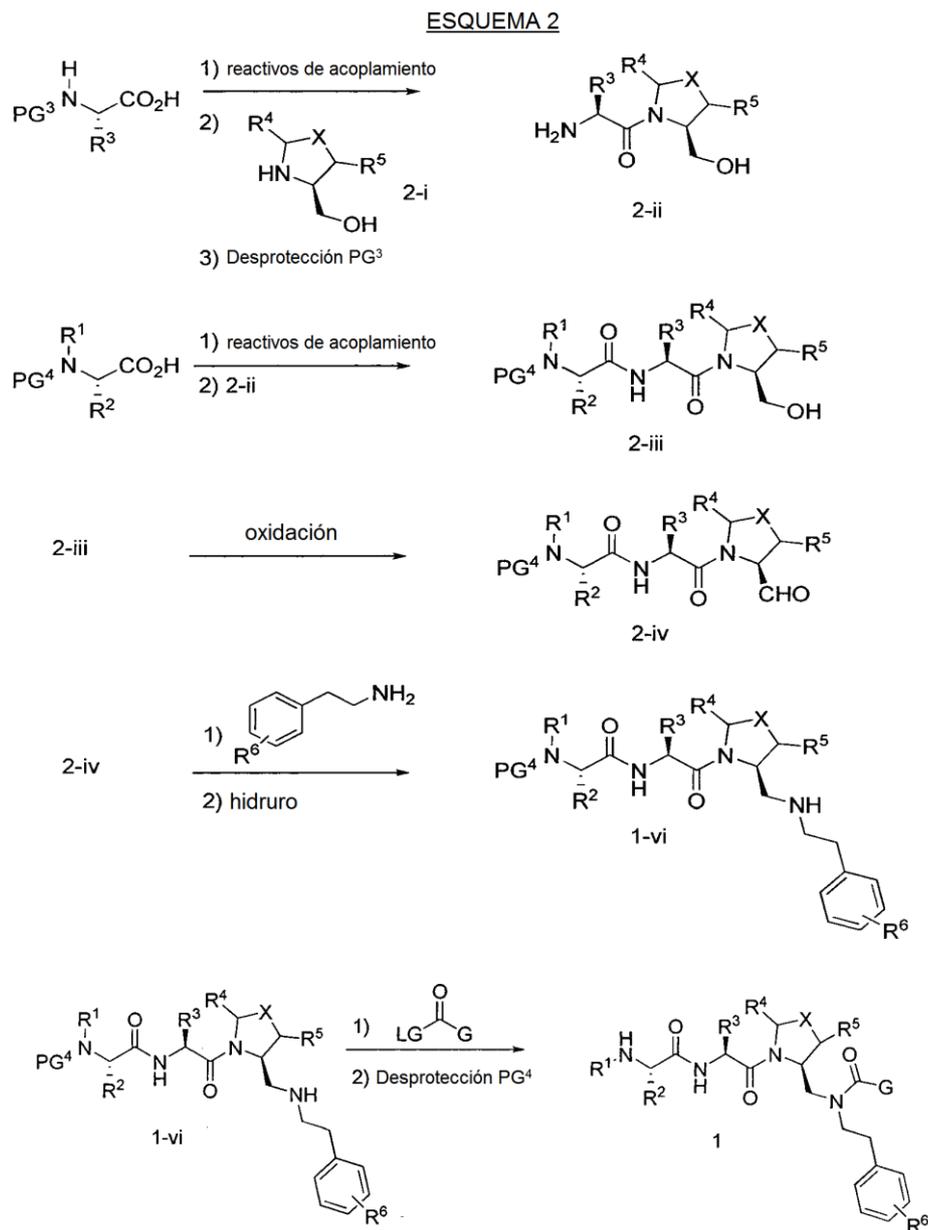


- 30 seguido de reducción con un hidruro, para proporcionar el compuesto intermedio 1-ii, en el que PG¹ es un grupo protector; (2) proteger el grupo amina del compuesto intermedio 1-ii con un grupo protector (PG²) que es diferente de PG¹, seguido de la desprotección de PG¹ para proporcionar el compuesto intermedio 1-iii; (3) acoplar el compuesto intermedio 1-iii con PG³(H)N(R³)CHCO₂H usando agentes de acoplamiento de aminoácidos, en la que PG³ es un grupo protector que es diferente de PG², seguido de la desprotección de PG³ para proporcionar el compuesto intermedio 1-iv; (4) acoplar el compuesto intermedio 1-iv con PG⁴(R¹)N(R²)CHCO₂H usando agentes de acoplamiento de aminoácidos, en la que PG⁴ es un grupo protector que es diferente de PG², para proporcionar el compuesto intermedio 1-v; (5) desprotección de PG² del compuesto intermedio 1-v para proporcionar el compuesto intermedio 1-vi; y (6) acilación del compuesto intermedio 1-vi combinando el compuesto intermedio 1-vi con un compuesto de fórmula LG-C(O)-G, en la que "LG" es un grupo saliente, seguido de la desprotección de PG⁴ para proporcionar un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo. El Método A se ilustra en el Esquema 1, a continuación. Cada compuesto intermedio del Método A, así como cada etapa de proceso individual para preparar el compuesto intermedio, se considera como un aspecto adicional de la invención. Por lo tanto, se desvela en el presente documento un compuesto de una cualquiera de las Formulas 1-i a 1-v del Esquema 1, incluyendo sales del mismo. También se proporciona en el presente documento un método para preparar un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, o un compuesto intermedio de cualquiera de las Formulas 1-i a 1-vi del Esquema 1, incluyendo sales del mismo, que comprende una o más de las etapas (1) a (6) del Método A descrito anteriormente.



El Método B proporciona un método alternativo para preparar un compuesto de Fórmula 1 o sal del mismo, así como métodos para preparar compuestos intermedios asociados a los mismos, que comprenden una o más de las siguientes etapas: (1) acoplar un derivado de prolinol (compuesto intermedio 2-i) con un compuesto de la fórmula $\text{PG}^3(\text{H})\text{N}(\text{R}^3)\text{CHCO}_2\text{H}$ usando agentes de acoplamiento de aminoácidos, en la que PG^3 es un grupo protector, seguido de la desprotección de PG^3 para proporcionar el compuesto intermedio 2-ii; (2) acoplar el compuesto intermedio 2-ii con un compuesto de la fórmula $\text{PG}^4(\text{R}^1)\text{N}(\text{R}^2)\text{CHCO}_2\text{H}$ para proporcionar el compuesto intermedio 2-iii, en la que PG^4 es un grupo protector; (3) oxidar el compuesto intermedio 2-iii para proporcionar el aldehído correspondiente, el compuesto intermedio 2-iv; (4) aminación reductora del compuesto 2-iv, por ejemplo, combinando el compuesto 2-iv con una amina seguido de reducción con un hidruro apropiado, para proporcionar el compuesto intermedio 1-vi; (5) acilación del compuesto 1-vi combinando el compuesto 1-vi con un compuesto de fórmula $\text{LG}-\text{C}(\text{O})-\text{G}$, en la que LG es un grupo saliente, seguido de la desprotección de PG^4 , para proporcionar un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo. El Método B se ilustra en el Esquema 2, a continuación. Cada

compuesto intermedio del Método B, así como cada etapa de proceso individual para preparar el compuesto intermedio, se considera como un aspecto adicional de la invención. Por lo tanto, se desvela en el presente documento un compuesto de una cualquiera de las Formulas 2-i a 2-iv o la Fórmula 1-vi del Esquema 2, incluyendo sales del mismo. También se proporciona en el presente documento un método para preparar un compuesto de 5 Fórmula 1 o una sal del mismo, o un compuesto intermedio de cualquiera de las Formulas 2-i a 2-iv o la Fórmula 1-vi del Esquema 2, incluyendo sales del mismo, que comprende una o más de las etapas (1) a (5) del Método B descrito anteriormente.

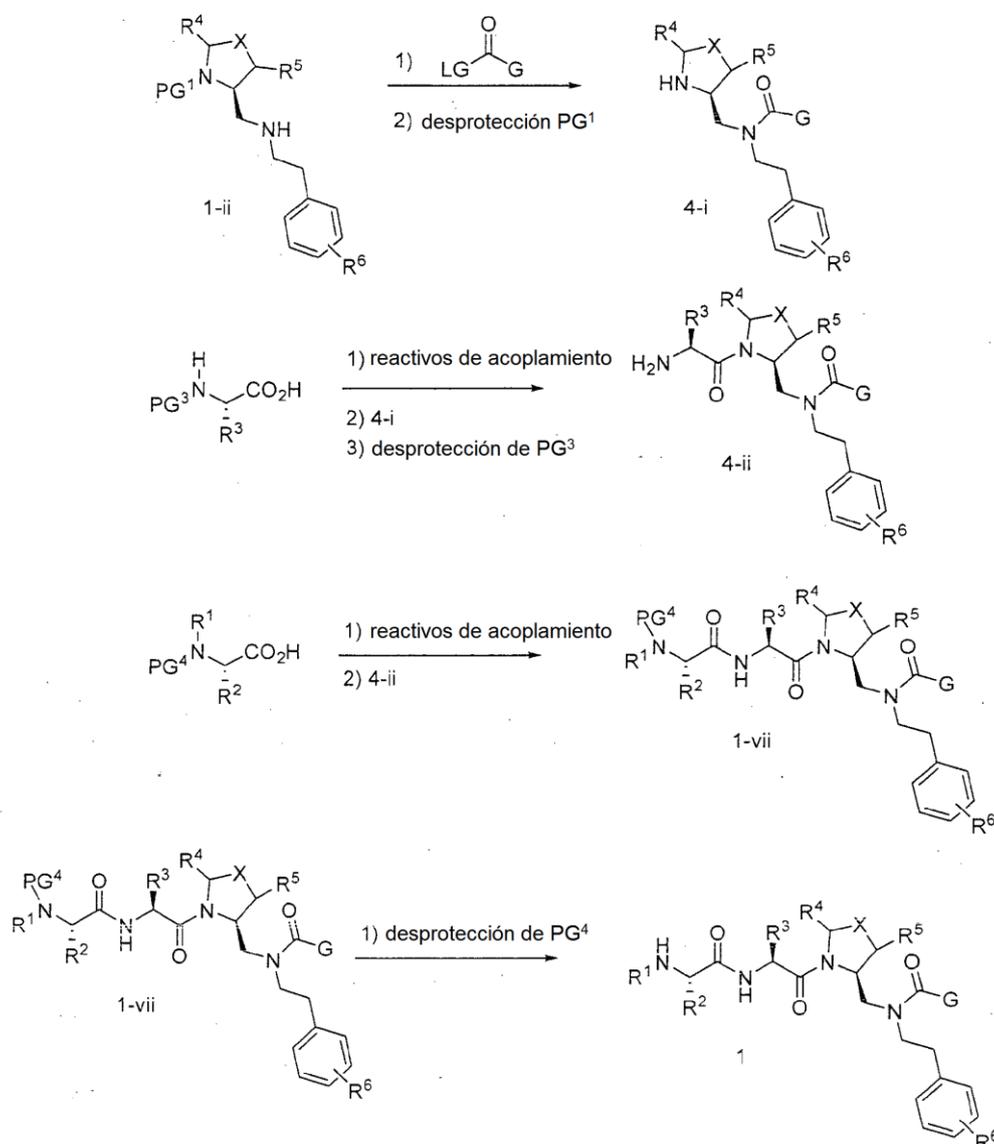


10

El Método C proporciona otro método alternativo para preparar un compuesto de Fórmula 1 o sal del mismo, así como métodos para preparar compuestos intermedios asociados a los mismos, que comprenden una o más de las siguientes etapas: (1) acilación del compuesto intermedio 1-ii (preparado como se describe en el Método A, o mediante otros métodos) combinando el compuesto intermedio 1-ii con un compuesto de fórmula LG-C(O)-G, en la

que PG¹ es un grupo protector, seguido de la desprotección de PG¹ para proporcionar el compuesto intermedio 4-i; (2) acoplar el compuesto 4-i con un compuesto que tiene la fórmula PG³(H)N(R³)CHCO₂H usando agentes de acoplamiento de aminoácidos, en la que PG³ es un grupo protector, seguido de la desprotección de PG³ para proporcionar el compuesto intermedio 4-ii; (3) acoplar el compuesto intermedio 4-ii con un compuesto que tiene la fórmula PG⁴(R¹)N(R²)CHCO₂H usando agentes de acoplamiento de aminoácidos para proporcionar el compuesto intermedio 1-vii, en la que PG⁴ es un grupo protector, seguido de la desprotección de PG⁴ para proporcionar un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo. El Método C se ilustra en el Esquema 3, a continuación. Cada compuesto intermedio del Método C, así como cada etapa de proceso individual para preparar el compuesto intermedio, se considera como un aspecto adicional de la invención. Por lo tanto, se desvela en el presente documento un compuesto de Fórmula 4-i o 4-ii del Esquema 3, incluyendo sales del mismo. También se proporciona en el presente documento un método para preparar un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, o un compuesto intermedio de Fórmula 4-i o 4-ii del Esquema 3, incluyendo sales del mismo, que comprende una o más de las etapas (1) a (3) del Método C descrito anteriormente.

ESQUEMA 3



Utilidades

Los compuestos de la presente invención pueden usarse para cualquier propósito. Sin embargo, los compuestos de Fórmula 1 y sales de los mismos, como se proporcionan en el presente documento, se cree que son especialmente
 5 útiles como compuestos de unión al dominio BIR IAP. Como tal, los compuestos de Fórmula 1 y sales de los mismos, descritos en el presente documento, pueden usarse para mejorar la apoptosis en una célula o sujeto, particularmente en células que muestran niveles anormalmente bajos de apoptosis o en sujetos que padece, o que tienen una predisposición a, una enfermedad o afección asociada a una apoptosis insuficiente. Apoptosis insuficiente se refiere a un nivel o grado de apoptosis que es anormal en las condiciones dadas, o que conduce de otro modo a,
 10 o causa, una patología. Por lo tanto, la apoptosis insuficiente incluye, por ejemplo, un estado en el que una enfermedad está causada o continúa porque las células nocivas para el sujeto no han experimentado apoptosis. Las afecciones o enfermedades asociadas a una apoptosis insuficiente incluyen enfermedades y trastornos de proliferación celular que incluyen, sin limitación, cáncer, enfermedades autoinmunes, trastornos inflamatorios y proliferación celular inducida por procedimientos médicos, incluyendo, sin limitación, cirugía, angioplastia, y
 15 similares.

Por lo tanto, se desvela un método para potenciar o inducir la apoptosis en una célula, que comprende administrar un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, a una célula. Los compuestos de Fórmula 1 o una sal de los mismos, se pueden administrar a una célula por medio de cualquier método adecuado, por ejemplo, poniendo en
 20 contacto la célula con un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, o una composición que comprende un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo. Las células diana pueden incluir células de cualquier tipo que muestran una apoptosis insuficiente, en otras palabras, se caracterizan por resistencia a la apoptosis o porque ejercen funciones patológicas que pueden ser anuladas por apoptosis, incluyendo, pero sin limitación, células cancerosas e inflamatorias. Las células cancerosas pueden ser de cualquier tipo de neoplasia que incluye, sin
 25 limitación, células de cáncer de ovario, colorrectal, hematológico, de mama, de pulmón o de páncreas. Las células inflamatorias pueden ser de cualquier tipo incluyendo, sin limitación, linfocitos B, linfocitos T, macrófagos, células dendríticas y granulocitos. Los ejemplos adicionales de células diana incluyen células endometriales ectópicas y queratinocitos psoriásicos.

La apoptosis de una célula, o una población de células se potencia si aumenta el nivel de apoptosis en cualquier grado en presencia del compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, en comparación con el nivel de apoptosis mostrado en ausencia del compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo. Por lo tanto, la potenciación de la apoptosis incluye la inducción de la apoptosis en una célula que de otra manera no experimentaría la apoptosis, así como el aumento de la velocidad a la que una célula experimenta apoptosis, el aumento del número de células apoptóticas
 35 en una población celular, o el aumento de la sensibilidad de una célula a los estímulos apoptóticos. Cuando se mide en una población de células, preferiblemente el número de células que experimentan apoptosis aumenta en al menos aproximadamente el 25 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el 50 %, al menos aproximadamente el 75 %, o al menos aproximadamente el 100 % (por ejemplo, al menos un aumento de 1 o 2 veces). Para detectar la potenciación de la apoptosis se puede usar cualquier técnica para medir y comparar el nivel
 40 de apoptosis en las células. Dichas técnicas pueden basarse, por ejemplo, en los cambios en la proliferación celular, aumentos en la permeabilidad de la membrana celular, reducción de la actividad metabólica de la mitocondria, fragmentación del ADN (escalonamiento del ADN), o condensación de la cromatina, alteraciones en la asimetría de la membrana (por ejemplo, fosfatidilserina de translocación del lado citoplásmico al extracelular de la membrana), activación de caspasas apoptóticas, liberación de citocromo C o factor inhibitorio de apoptosis (AIF) en el citoplasma
 45 por mitocondrias, o cualquier otra base conocida como indicadora de la apoptosis.

Los compuestos de Fórmula 1 y sales de los mismos también se pueden usar para alterar la liberación de las citocinas inflamatorias de una célula del sistema inmune, reduciendo de este modo el potencial inflamatorio de la célula. Las citocinas inflamatorias incluyen citocinas proinflamatorias y citocinas antiinflamatorias. La liberación de
 50 las citocinas se altera si la cantidad o velocidad de liberación de una cualquiera o más citocinas aumenta o disminuye en cualquier grado en presencia del compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, en comparación con la cantidad o velocidad de liberación de dicha una o más citocinas en ausencia del compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo. De forma deseable, la cantidad o velocidad de liberación de una cualquiera o más citocinas se altera (aumenta o disminuye) en al menos aproximadamente el 25 %, más preferiblemente al menos aproximadamente el
 55 50 %, al menos aproximadamente el 75 %, o al menos aproximadamente el 100 % (por ejemplo, al menos un aumento de 1 o 2 veces). Para detectar la alteración de la liberación de las citocinas inflamatorias se puede usar cualquier técnica para medir y comparar el nivel de liberación de citocinas en las células. Dichas técnicas pueden estar basadas, por ejemplo, directamente en los cambios de la cantidad de citocina en una muestra o cultivo celular, o indirectamente detectando respuestas celulares a una concentración aumentada o disminuida de citocinas.

Sin desear quedar ligado ninguna teoría o mecanismo en particular, se cree que los compuestos de Fórmula 1 se unen a, o de otro modo inhiben, XIAP, cIAP-1, y/o cIAP-2. Por lo tanto, en un aspecto relacionado, se desvela en el presente documento un método para reducir el nivel de actividad o de proteína de XIAP, cIAP-1, y/o cIAP-2 en una célula que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo. Los niveles de actividad y proteínas de XIAP, cIAP-1, y/o cIAP-2 pueden medirse mediante ensayos conocidos y técnicas de cuantificación de proteínas. Todos los demás aspectos del método son como se han descrito previamente.

Los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden administrarse a una célula *in vitro*. Como se usa en el presente documento, la expresión "*in vitro*" significa que la célula no está en un organismo vivo. Los compuestos de la invención también pueden administrarse a una célula *in vivo* o *ex vivo*. Como se usa en el presente documento, la expresión "*in vivo*" significa que la célula es una parte de un organismo vivo, por ejemplo, cuando la célula está en un sujeto huésped. La expresión "*ex vivo*", como se usa en el presente documento, se refiere a la administración de un compuesto a una célula o una población de células *in vitro*, seguido de la administración de la célula o población de células a un sujeto huésped. A menudo, las células son autólogas para el sujeto.

Cuando el compuesto se administra a una célula en un sujeto, el sujeto deseablemente es un mamífero, especialmente un ser humano. Los métodos, de acuerdo con este aspecto de la invención, son mucho más adecuados para su uso junto con un sujeto que padece una enfermedad, o en riesgo de desarrollar una enfermedad, asociada a una apoptosis insuficiente o una enfermedad autoinmune o inflamatoria. Cuando la célula está en un sujeto, el compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, puede administrarse a la célula administrando el compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, o una composición que comprende el mismo (por ejemplo, una composición farmacéutica) al sujeto. Preferiblemente, la administración de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, a una célula en un sujeto que padece una enfermedad asociada a una apoptosis insuficiente o una enfermedad autoinmune o inflamatoria, es eficaz para tratar la enfermedad. Por lo tanto, también se desvela en el presente documento un método para tratar una enfermedad asociada a una apoptosis insuficiente o una enfermedad autoinmune o inflamatoria que comprende administrar a un sujeto que necesita el mismo un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo. Como se usa en el presente documento, el término "tratar" pretende incluir aliviar en cualquier grado, o prevenir la aparición de, cualquier síntoma de la enfermedad o afección. El término "tratar" también incluye inhibir, detener o revertir el crecimiento o proliferación de células enfermas o el avance o diseminación (metástasis) de la enfermedad o afección, o alterar la liberación de citocinas inflamatorias. El tratamiento incluye el tratamiento preventivo, tal como el tratamiento de un paciente después de la extirpación quirúrgica de células cancerosas o tumorales para prevenir el crecimiento nuevo del cáncer o tumor, o tratamiento para prevenir la supervivencia de células patógenas, por ejemplo, en condiciones que conducen a enfermedades tales como el asma, MS, etc.

Las enfermedades y afecciones asociadas a una apoptosis insuficiente incluyen enfermedades proliferativas caracterizadas por una niveles inadecuadamente altos de división celular, niveles inadecuadamente bajos de apoptosis, o ambos. Dichas enfermedades pueden incluir aquellas en las que hay un defecto en la muerte celular programada normalmente o en la maquinaria apoptótica celular (TRAIL, FAS, apoptosoma).

Los ejemplos de trastornos autoinmunes o inflamatorios donde la resistencia apoptótica contribuye a la patología, o en donde un aumento de la apoptosis puede ser terapéuticamente benéfico, incluyen esclerosis múltiple, aterosclerosis, artritis (por ejemplo, artritis reumatoide (RA)), y similares. Otro aspecto desvelado en el presente documento es un método de inducción de apoptosis en una célula, tal como un sinoviocito tipo fibroblasto de artritis reumatoide, con un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, en solitario o junto con citocinas o ligandos de receptor de muerte tales como Fas, TRAIL, o anticuerpos agonistas del receptor TRAIL.

Las enfermedades donde la resistencia apoptótica contribuye a la patología, o donde un aumento de la apoptosis puede ser terapéuticamente beneficioso, incluyen todos los tipos de cáncer, incluyendo cáncer de pulmón, colorrectal, de mama y de próstata. Otros tipos de cáncer que pueden tratarse por los compuestos, composiciones y métodos de la invención incluyen, pero sin limitación, los enumerados en la siguiente tabla.

Tejido	Ejemplo
Glándula adrenal	neuroblastoma

Hueso	Sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de célula del retículo), mieloma múltiple, cordoma de tumor de células gigantes maligno, osteocondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes
Cardiaco	sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma
Gastrointestinal	Esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiomasarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoides, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma viloso, hamartoma, leiomioma)
Tracto genitourinario	Riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transicionales, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma).
Ginecológico	Útero (carcinoma endometrial), cuello del útero (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma ovárico [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosas-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células claras, carcinoma de células escamosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de falopio (carcinoma)
Hematológico	Sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin [linfoma maligno]
Hígado	Hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma
Pulmón	Carcinoma broncogénico (de células escamosas, de células pequeñas no diferenciadas, de células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma
Sistema nervioso	Cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma)
Piel	Melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, nevos displásicos pigmentados, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides

El compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, puede usarse en una forma pura o sustancialmente pura, o como parte de una composición que comprende el compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, y un vehículo adecuado. Cuando la composición se va a administrar a un sujeto o paciente, especialmente un sujeto o paciente humano, el vehículo debe ser un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como se usan en el presente documento, los términos "sujeto" y "paciente" pretenden referirse a seres humanos y mamíferos no humanos, tales como primates, gatos, perros, cerdos, reses, ovejas, cabras, caballos, conejos, ratas, ratones, etc.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden preparar combinando un compuesto de la presente invención con un vehículo apropiado. El vehículo puede ser cualquiera de los usados convencionalmente y únicamente está limitado por las consideraciones fisicoquímicas, tales como solubilidad y falta de reactividad con el compuesto activo, y por la ruta de administración. Se apreciará por un experto en la técnica que, además de la siguiente composición farmacéutica descrita, los compuestos activos de los presentes métodos de la invención se pueden formular como complejos de inclusión tales como complejos de inclusión de ciclodextrina, o liposomas.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables descritos en el presente documento, por ejemplo, vehículos,

adyuvantes, excipientes y diluyentes, se conocen bien por los expertos en la técnica y están fácilmente disponibles al público. Se prefiere que el vehículo farmacéuticamente aceptable sea químicamente inerte para el uno o más agentes activos y que no tenga efectos secundarios nocivos ni toxicidad bajo en las condiciones de uso.

- 5 Existe una diversidad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de los presentes métodos de la invención. La formulación puede ser, por ejemplo, un sólido, semisólido o líquido, incluyendo comprimidos, cápsulas, polvos, gránulos, pomadas, soluciones, supositorios, inyecciones, preparados inhalables, geles, microesferas y aerosoles.
- 10 Los métodos reales para preparar dichas tales formas farmacéuticas se conocen, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). La composición a administrar, en cualquier caso, contendrá una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una patología como se ha descrito anteriormente.
- 15 La composición farmacéutica se puede formular para cualquier ruta de administración que incluye, por ejemplo, administración oral, tópica, transdérmica, transmucosa, aerosol/inhalación, parenteral (incluyendo, sin limitación, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraesternal, intraperitoneal, intracerebral, intraósea e intradérmica), rectal, sublingual, ocular, intranasal y vaginal. El experto en la técnica apreciará que estas vías de administración del compuesto de la invención son conocidas y, aunque se puede usar más de una vía para administrar un compuesto particular, una vía particular puede proporcionar una respuesta más inmediata y más eficaz que otra vía. Las siguientes formulaciones se describen con la finalidad de ilustrar adicionalmente la invención, y se considera que no pretenden limitar en modo alguno la invención.
- 20 Las formulaciones inyectables están entre las formulaciones que pueden ser adecuadas de acuerdo con la presente invención. Los requisitos para los vehículos farmacéuticos eficientes para las composiciones inyectables se conocen bien por los expertos en la técnica (véanse, por ejemplo, *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker y Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982), y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., páginas 622-630 (1986)). Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles isotónicas inyectables, acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que incluyen agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes. Los compuestos de la invención se pueden administrar en un diluyente fisiológicamente aceptable en un vehículo farmacéutico, tal como un líquido o mezcla de líquidos estériles, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, glicerol cetales, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster o glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos, incluyendo gliceroles y triglicéridos pegilados o modificados con ácidos grasos.

Los aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales incluyen petróleo, aceites animales, vegetales o sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites incluyen aceite de cacahuate, soja, sésamo, algodón, maíz, oliva, petrolato y mineral. Los ácidos grasos adecuados para su uso en las formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.

Los jabones adecuados para su uso en las formulaciones parenterales incluyen sales de metales alcalinos grasos, amonio y trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil-dialquil-amonio y haluros de alquil-piridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de amina grasos, alcanolamidas de ácidos grasos y copolímeros de polioxietileno-polipropileno, (d) detergentes anfotéricos tales como, por ejemplo, alquil-b-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquil-imidazolina, y (e) mezclas de los mismos.

Las formulaciones parenterales contendrán típicamente de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 10 % en peso del principio activo en solución. Pueden usarse conservantes y tampones. Para minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener uno o más agentes tensioactivos no iónicos

- que tienen un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de polietilensorbitán, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitarias o multidosis, tales como ampollas o viales, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que únicamente requiere la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.
- 10 Las formulaciones tópicas se conocen bien por los expertos en la técnica. Dichas formulaciones son particularmente adecuadas en el contexto de la presente invención para su aplicación en la piel. El vehículo puede comprender adecuadamente una solución, emulsión, pomada o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: petrolato, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsificadores y estabilizantes. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se destina a la administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o un dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la presente invención de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 10 % p/v (peso por volumen unitario).
- 15 20 Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del compuesto activo disuelto en diluyentes, (b) cápsulas, sobres, comprimidos, pastillas y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes tales como agua, solución salina y alcoholes, por ejemplo etanol, alcohol bencílico y los alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable. Las formas de cápsula pueden ser del tipo común de cubierta de gelatina blanda o dura que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato cálcico y almidón de maíz. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato cálcico, estearato de cinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saporíferos y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastilla pueden comprender el principio activo en un saporífero, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto, así como pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia, emulsiones, geles, y similares, que contienen, además del principio activo, dichos excipientes como se conocen en la técnica. Las formulaciones orales contendrán típicamente de aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 70 % en peso del principio activo.
- Los compuestos de la invención, en solitario o junto con otros componentes adecuados, se pueden fabricar en formulaciones de aerosol para administrarse a través de inhalación. Estas formulaciones de aerosol se pueden poner en propulsores aceptables presurizados tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares. También se pueden formular como composiciones farmacéuticas no presurizadas, tales como en un nebulizador o atomizador. Dichas formulaciones de pulverización también se pueden usar para rociar la mucosa.
- Además, los compuestos de la invención, o composiciones que comprenden dichos compuestos, pueden fabricarse en supositorios mediante mezcla con una diversidad de bases, tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como supositorios vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o fórmulas de pulverización que contienen, además del principio activo, los vehículos conocidos en la técnica como apropiados.
- 50 Como alternativa, los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden modificarse en forma de depósito, de tal manera que el compuesto de la invención es liberado en el cuerpo al que se le administra de manera controlada con respecto al tiempo y ubicación en el cuerpo (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 4.450.150). Las formas de depósito del compuesto activo pueden ser, por ejemplo, una composición implantable que comprende el compuesto y un material poroso, tal como un polímero, en las que el compuesto está encapsulado o se difunde por el material poroso. El depósito se implanta entonces en el sitio deseado dentro del cuerpo y el compuesto se libera del implante a una velocidad predeterminada difundiéndose a través del material poroso.

En algunos contextos, los compuestos de la invención se pueden administrar ventajosamente a través de una

bomba implantada que permite la administración intratecal. Tal método de administración es especialmente útil para la administración de fármacos al SNC cuando los fármacos administrados, de otra manera, no penetran suficientemente la barrera hematoencefálica.

5 Los métodos reales para preparar dichas tales formas farmacéuticas se conocen, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). La composición a administrar, en cualquier caso, debe contener una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el tratamiento de una patología como se ha descrito anteriormente.

10

El experto en la técnica apreciará fácilmente que los compuestos de la invención descritos en el presente documento se pueden modificar de varias maneras para aumentar la eficacia terapéutica del compuesto. Por ejemplo, el compuesto o inhibidor se puede conjugar directa o indirectamente a través de un enlazador con un resto de direccionamiento. La práctica de conjugar compuestos o inhibidores con restos de direccionamiento se conoce en la técnica. La expresión "resto de direccionamiento", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier molécula o agente que reconoce y se une específicamente a un receptor de superficie celular, de tal manera que el resto de direccionamiento dirige la administración del compuesto o inhibidor a una población de células sobre cuya superficie se expresa el receptor. Los restos de direccionamiento incluyen, pero sin limitación, anticuerpos o fragmentos de los mismos, péptidos, hormonas, factores de crecimiento, citocinas, y cualquier otro ligando de origen natural o no natural que se una a los receptores de superficie celular. El término "enlazador", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier agente o molécula que puentea el compuesto o el inhibidor con el resto de direccionamiento. Un experto en la materia reconoce que los sitios en los compuestos o inhibidores, que no son necesarios para la función del compuesto o inhibidor, son sitios ideales para unir un enlazador y/o un resto de direccionamiento, con la condición de que el enlazador y/o el resto de direccionamiento, una vez unido al compuesto o inhibidor, no altere la función del compuesto o el inhibidor.

25

La cantidad considerada como terapéuticamente eficaz variará dependiendo de una diversidad de factores que incluyen el compuesto específico empleado, el tipo preciso y gravedad de la afección a tratar, y la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; y el modo de administración. Generalmente, una dosis diaria terapéuticamente eficaz puede ser de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 40 mg/kg de peso corporal al día o dos veces al día.

30

Terapia de combinación

35 El compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, o composición que comprende el mismo, puede usarse de acuerdo con los métodos descritos en el presente documento en solitario o junto con uno o más principios activos adicionales. Por ejemplo, pueden usarse juntos dos o más compuestos de Fórmula 1 diferentes o sales de los mismos, o puede usarse uno o más compuestos de Fórmula 1 o sales de los mismos, junto con uno o más compuestos terapéuticamente eficaces diferentes. Cuando el compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, se usa

40

junto con uno o más compuestos activos adicionales (ya sea otro compuesto de Fórmula 1 o un compuesto diferente), el uno o más compuestos adicionales pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o después de la administración del compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo. Además, cuando se administran simultáneamente, los compuestos adicionales se pueden administrar en la misma composición que el compuesto de fórmula 1 o una sal del mismo, o en una composición diferente.

45

La selección de los agentes terapéuticos adicionales para su uso junto con un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, dependerá, al menos en parte, de la enfermedad o afección particular a tratar. De acuerdo con un aspecto de la invención, el compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, se administra junto con un agente que estimula directa o indirectamente la ruta apoptótica del receptor de muerte. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría particular, se cree que el uso combinado de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, y un agente que estimula la ruta apoptótica del receptor de muerte (por ejemplo, un agonista del receptor de muerte), produce un efecto potenciado, y en algunos casos sinérgico. El agonista del receptor de muerte puede ser cualquier agente capaz de estimular la respuesta proapoptótica mediada por los receptores de muerte. Dichos agentes incluyen TRAIL soluble, agonistas del receptor TRAIL, y cualquier agente que aumente el nivel de TRAIL en circulación en un

50

sujeto, incluyendo moduladores del sistema inmune tales como interferón alfa o radiación ionizante (por ejemplo, UVB), que pueden inducir la liberación de citocinas tales como las interleucinas, o TNF.

55

Los agonistas del receptor TRAIL incluyen cualquier compuesto que imita a TRAIL estimulando el receptor de muerte TRAIL. Dichos compuestos pueden incluir, por ejemplo, una molécula pequeña o un agonista de anticuerpo

del receptor TRAIL. Se prefieren los anticuerpos agonistas dirigidos contra los receptores de muerte TRAIL-R1 y/o TRAIL-R2, particularmente los anticuerpos conocidos como HGS-ETR1 y HGS-ETR2. Los anticuerpos agonistas ejemplares incluyen los que se describen en la Pat. de Estados Unidos N.º 7.244.429; en las Publicaciones de Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 2007/0179086, 2002/0004227, 2006/0269554, 2005/0079172, 5 2007/0292411, 2006/0270837 (ahora la Pat. de Estados Unidos N.º 7.361.341), 2009/0026429, 2006/0269555, 2004/0214235, y 2007/0298039; y en las Publicaciones de Patente Internacionales WO2006/017961 y WO98/51793. En realizaciones preferidas, se usan los compuestos de la invención junto con uno o más de estos anticuerpos agonistas del receptor TRAIL para el tratamiento de cáncer y otras neoplasias.

10 Otros agentes útiles junto con un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, incluyen, por ejemplo, moduladores del receptor de estrógenos, moduladores del receptor de andrógenos, moduladores del receptor retinoide, agentes citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de prenil-proteína transferasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, inhibidores de proteasa del VIH, inhibidores de transcriptasa inversa, inhibidores de la angiogénesis, agonistas de PPAR- γ , agonistas de PPAR- δ , inhibidores de la resistencia inherente a multifármacos, agentes antieméticos, 15 agentes usados para tratar la anemia o neutropenia, fármacos potenciadores de la inmunidad, inhibidores de proteasomas tales como Velcade y MG132 (7-Leu-Leu-aldehído) (véase He et al., Oncogene (2004) 23, 2554-2558), inhibidores de HDAC tales como butirato sódico, butirato de fenilo, ácidos hidroxámicos, tetrapéptido de ciclina, y similares (véase Rosato et al., Molecular Cancer Therapeutics (2003), 1273-1284), inhibidores de la actividad de quimotripsina en el proteasoma, e inhibidores de E3 ligasa. Se describen otros de tales agentes en el documento 20 WO 03/099211 (PCT/US03/15861).

Otros agentes quimioterapéuticos conocidos se pueden usar junto con un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, especialmente para el tratamiento de cánceres u otras enfermedades proliferativas susceptibles de quimioterapia. Se puede usar cualquier agente quimioterapéutico junto con el compuesto de Fórmula 1 o una sal del 25 mismo. La selección del agente quimioterapéutico puede depender, en parte, del tipo particular de cáncer o enfermedad proliferativa a tratar. En los siguientes párrafos se describen agentes quimioterapéuticos ejemplares. Los agentes quimioterapéuticos descritos en el presente documento son únicamente ilustrativos y de ninguna manera son limitantes.

30 Alcaloides de vinca y compuestos de alteración de microtúbulos: Los alcaloides de la vinca incluyen vincristina, vinblastina, vindesina, vinflunina, vinorelbina y anhidrovinblastina. Las dolastatinas son oligopéptidos que interfieren principalmente con la tubulina en el dominio de unión al alcaloide de la vinca. Las dolastatinas incluyen dolastatina 10 (NCS 376128), dolastatina 15, ILX651, TZT-1027, simplostatina 1, simplostatina 3, y LU103793 (cemadotin). Las criptoficinas (por ejemplo, criptoficina 1 y criptoficina 52 (LY355703)) se unen a la tubulina dentro del dominio de 35 unión al alcaloide de la vinca e inducen la detención de G2/M y la apoptosis.

Se describen otros compuestos de alteración de microtúbulos en las Pat. de Estados Unidos N.º 6.458.765; 6.433.187; 6.323.315; 6.258.841; 6.143.721; 6.127.377; 6.103.698; 6.023.626; 5.985.837; 5.965.537; 5.955.423; 5.952.298; 5.939.527; 5.886.025; 5.831.002; 5.741.892; 5.665.860; 5.654.399; 5.635.483; 5.599.902; 5.530.097; 40 5.521.284; 5.504.191; 4.879.278; y 4.816.444, y las Publicaciones de solicitud de patente n.º 2003/0153505 A1; 2003/0083263 A1; y 2003/0055002 A1.

Taxanos y otros compuestos estabilizadores de microtúbulos diferentes: Los taxanos incluyen paclitaxel, docetaxel, RPR 109881 A, SB-T-1213, SB-T-1250, SB-T-101187, BMS-275183, BRT 216, DJ-927, MAC-321, IDN5109, e 45 IDN5390, los análogos de taxano incluyen BMS-184476, BMS-188797, y los taxanos funcionalmente no relacionados incluyen epotilonas (por ejemplo, epotilona A, epotilona B (EPO906), desoxiepotilona B, y epotilona B lactama (BMS-247550)), eleuterobin, discodermolida, 2-epi-discodermolida, 2-des-metildiscodermolida, 5-hidroximetildiscodermolida, 19-des-aminocarbonildiscodermolida, 9(13)-ciclodiscodermolida, y laulimalida.

50 Se describen otros compuestos estabilizadores de microtúbulos en las Pat. de Estados Unidos N.º 6.624.317; 6.610.736; 6.605.599; 6.589.968; 6.583.290; 6.576.658; 6.515.017; 6.531.497; 6.500.858; 6.498.257; 6.495.594; 6.489.314; 6.458.976; 6.441.186; 6.441.025; 6.414.015; 6.387.927; 6.380.395; 6.380.394; 6.362.217; 6.359.140; 6.306.893; 6.302.838; 6.300.355; 6.291.690; 6.291.684; 6.268.381; 6.262.107; 6.262.094; 6.147.234; 6.136.808; 6.127.406; 6.100.411; 6.096.909; 6.025.385; 6.011.056; 5.965.718; 5.955.489; 5.919.815; 5.912.263; 5.840.750; 55 5.821.263; 5.767.297; 5.728.725; 5.721.268; 5.719.177; 5.714.513; 5.587.489; 5.473.057; 5.407.674; 5.250.722; 5.010.099; y 4.939.168; y las Publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2003/0186965 A1; 2003/0176710 A1; 2003/0176473 A1; 2003/0144523 A1; 2003/0134883 A1; 2003/0087888 A1; 2003/0060623 A1; 2003/0045711 A1; 2003/0023082 A1; 2002/0198256 A1; 2002/0193361 A1; 2002/0188014 A1; 2002/0165257 A1; 2002/0156110 A1; 2002/0128471 A1; 2002/0045609 A1; 2002/0022651 A1; 2002/0016356 A1; 2002/0002292 A1.

Otros agentes quimioterapéuticos que pueden administrarse con un compuesto de la presente invención se enumeran en la siguiente tabla:

Agentes alquilantes	ciclofosfamida lomustina busulfán procarbazina ifosfamida altretamina melfalán fosfato de estramustina hexametilmelamina	mecloretamina tiotepa estreptozocina clorambucilo temozolomida dacarbazina semustina carmustina
Agentes de platino	cisplatino carboplatino oxaliplatino ZD-0473 espiroplatino lobaplatino carboxifalato platino satraplatino	tetraplatino BBR-3464 Ormiplatino SM-11355 iproplatino AP-5280
Antimetabolitos	azacitidina tomudex gemcitabina trimetrexato capecitabina desoxicoformicina 5-fluorouracilo fludarabina floxuridina pentostatina 2-clorodesoxiadenosina raltitrexed	6-mercaptopurina hidroxiurea 6-tioguanina decitabina citarabina clofarabina 2-fluorodeoxi citidina metotrexato de irofulven idatrexato de DMDC etinilcitidina
Inhibidores de topoisomerasa	amsacrina rubitecan epirubicina mesilato de exatecan etopósido quinamed tenipósido o mitoxantrona gimatecan irinotecan (CPT-11) diflomotecan (Beaufour-Ipsen) 7-etil-10-hidroxi-camptotecina	TAS-103 Topotecan elsamitruicin dexrazoxanet J-107088 pixantrona BNP-1350 rebecamicina análogos CKD-602 BBR-3576 KW-2170
Antibióticos antitumorales	dactinomicina (actinomicina D) amonafida doxorubicina (adriamicina) azonafida desoxirubicina antrapirazol valrubicina oxantrazol daunorrubicina (daunomicina) losoxanfrona epirubicina sulfato de bleomicina (blenoxane)	ácido bleomicínico idarrubicina bleomicina A rubidazona bleomicina B plicamicina mitomicina C porfiromicina MEN-10755 cianomorfolinodoxorrubicina GPX-100 mitoxantrona (novantrone)

	terarrubicina	
Agentes antimitóticos	paclitaxel SB 408075 docetaxel E7010 Colchicinas PG-TXL vinblastina IDN 5109 Vincristina A 105972 Vinorelbina A 204197 Vindesina LU 223651 dolastatina 10 D 24851 rizoxina ER-86526 mivobulin combretastatina A4 cemadotina isohomohalicondrina-B	RPR 109881 A ZD 6126 TXD 258 PEG-paclitaxel epotilona B AZ10992 T 900607 IDN-5109 T 138067 AVLB criptoficina 52 azaepotilona B vinflunina BNP-7787 auristatina PE profármaco CA-4 BMS 247550 dolastatina-10 BMS 184476 CA-4 BMS 188797 taxoprexina
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Exemestano Letrozol atamestano	anastrozol YM-511 formestano
Inhibidores de timidilato sintasa	pemetrexed nolatrexed	ZD-9331 CoFactor™
Antagonistas de ADN	trabectedin mafosfamida glufosfamida apaziquona	albúmina + 32P 06 bencil guanina timectacina edotretotide
Inhibidores de farnesil-transferasa	arglabin tipifarnib lonafarnib	alcohol perílico
Inhibidores de bomba	CBT-1 triclóridrato de zosuquidar	tariquidar biricodar dicitrato MS-209)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	tacedinalina pivaloiloximetil butirato SAHA	depsipéptido MS-275
Inhibidores de metaloproteinasas	Neovastat CMT-3	marimastat BMS-275291
Inhibidores de ribonucleósido reductasa	maltolato de galio tezacitabina	triapina didox
Agonistas/antagonistas TNF alfa	virulizin revimid	CDC-394
Endotelina A Antagonista de receptor	atrasentan YM-598	ZD-4054
Agonistas del receptor de ácido retinoico	fenretinida alitretinoína	LGD-1550
Inmunomoduladores	Interferón oncóforo de terapia con dexosoma pentrix	norelina IRX-2 BLP-25

ES 2 625 637 T3

	GMK ISF-154 cáncer de vacuna de adenocarcinoma vacuna (Intercell) CTP-37	PEP-005 MGV vacunas synchrovax beta-aletina vacuna p21 RAS con terapia CLL de vacuna de melanoma
Agentes hormonales y antihormonales	estrógenos Prednisona estrógenos conjugados metilprednisolona etinil estradiol prednisolona clortrianisen aminoglutetimida idenestrol leuprolida caproato de hidroxiprogesterona goserelina medroxiprogesterona leuporelina testosterona	bicalutamida propionato de testosterona; fluoximasterona flutamida metiltestosterona octreótido dietilstilbestrol nilutamida megestrol mitotano tamoxifeno P-04 (Novogen) Toremofina 2-metoxiestradiol dexametasona arzoifeno
Agentes fotodinámicos	talaporfina Pd-bacteriofeofórbido Theralux texafirina de lutecio	motexafina gadolinio hipericina
Inhibidores de cinasa	imatinib kahaluro F leflunomida CEP-701 ZD1839 CEP-751 erlotinib MLN518 canertinib PKC412 escualamina fenoxodiol SU5416 trastuzumab SU6668 Sorafenib Cetuximab ZD1839 PKI 166	C225 ZD4190 rhu-Mab ZD6474 MDX-H210 vatalanib 2C4 PKI166 MDX-447 GW2016 ABX-EGF EKB-509 IMC-1C11 EKB-569 CI-1033 EKB-569 Semaxanib ZD6474 PTK-787 INC-1C11

Agentes varios	
SR-27897 (inhibidor CCK A), Sanofi-Synthelabo) BCX-1777 (inhibidor PNP, BioCryst) tocladesina (agonista AMP cíclico, Ribapharm) ranpirnasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell) alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis) galarrubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)	gemtuzumab (anticuerpo CD33, Wyeth Ayerst) CCI-779 (inhibidor de mTOR cinasa, Wyeth) PG2 (potenciador de la hematopoyesis, Pharmagenesis) exisulind (inhibidor de PDE V, Cell Pathways) ImmunoI™ (enjuague oral de triclosán, Endo) CP-461 (inhibidor de PDE V, Cell Pathways) triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)

CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical) tirapazamina (agente reductor, SRI International)	AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer) SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience) WX-UK1 (inhibidor del activador del plasminógeno, Willex)
P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) N-acetilcisteína (agente reductor, Zambon)	TransMID-107, TM. (inmunotoxina, KS Biomedix)
CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)	PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)
R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)	PCK-3145 (promotor de la apoptosis, Procyon) bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)
GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	doranidazol (promotor de la apoptosis, Pola)
3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)	SRL-172 (estimulante de linfocitos T, SR Pharma)
inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Apton)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo)	TLK-286 (inhibidor de glutatión S transferasa, Telik)
efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	ácido trans-retinoico (diferenciador, NIH)
131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)	PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)
PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	MX6 (promotor de la apoptosis, MAXIA)
eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)	midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)
tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)	apomina (promotor de la apoptosis, ILEX Oncology)
ácido minodróico (inhibidor de osteoclastos, Yamanouchi)	briostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech)
histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim)	urocidina (promotor de la apoptosis, Bioniche)
indisulam (estimulante de p53, Eisai)	CDA-II (promotor de la apoptosis, Everlife)
tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	Ro-31-7453 (promotor de la apoptosis, La Roche)
aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)	SDX-101 (promotor de la apoptosis, Salmedix)
cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)	brostalicina (promotor de la apoptosis, Pharmacia)
rituximab (anticuerpo de CD20, Genentech)	ceflatonina (promotor de la apoptosis, ChemGenex)
SR-31747 (antagonista IL-1, Sanofi-Synthelabo)	Herceptina

Quando la enfermedad o trastorno a tratar es un trastorno inflamatorio o autoinmune, especialmente artritis reumatoide (RA), el compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, se pueden administrar junto con uno o más fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos, corticosteroides y fármacos antirreumáticos 5 modificadores de enfermedad. Otros agentes que pueden ser útiles junto con un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo para dichas aplicaciones incluyen terapia de antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1), tal como anakinra (Kineret™), tocilizumab (Actemra™), hidroxicloroquina (Plaquenil™), sulfasalazina (Azulfidine™), leflunomida (Arava™), inhibidores del factor de la necrosis tumoral, tal como etanercept (Enbrel™), adalimumab (Humira™), e infliximab (Remicade™), agentes de bloqueo coestimulador de linfocitos T tal como abatacept 10 (Orencia™), agentes de agotamiento de linfocitos B tales como rituximab (Rituxan™), natalizumab (Tysabri™), oro intramuscular y otros agentes inmunomoduladores y citotóxicos tales como azatioprina (Imuran™), ciclofosfamida y ciclosporina A (Neoral™, Sandimmune™).

Otros agentes que pueden ser útiles junto con un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, para el tratamiento 15 de RA incluyen metotrexato, alemtuzumab (Campath™), MAb anti-RANKL (denosumab), MAb anti-Blys belimumab

(LymphoStat-B™), certolizumab pegol (Cimzia™), inhibidores de p38, inhibidores de JAK, agentes anti-TNF, MAb anti-CD20, agentes de direccionamiento anti-IL/ILR tales como los que se dirigen a IL-1, IL-5, IL-6 (tocilizumab), IL-4, IL-13, e IL-23.

- 5 Las combinaciones adicionales también pueden incluir agentes que reducen la toxicidad de los agentes mencionados anteriormente, tales como la toxicidad hepática, toxicidad neuronal, nefrotoxicidad, y similares.

Ensayos de cribado

- 10 Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en un método para cribar otros compuestos que se unen a un dominio BIR IAP. Generalmente hablando, para usar los compuestos de la invención en un método para identificar compuestos que se unen a un dominio BIR IAP, el IAP se une a un soporte y se añade al ensayo un compuesto de la invención. Como alternativa, el compuesto de la invención se puede unir al soporte y se le añade el IAP.

15

Existen varias maneras para determinar la unión de un compuesto de la presente invención al dominio BIR. En una manera, el compuesto de la invención, por ejemplo, se puede marcar por fluorescencia o radioactividad y la unión se determina directamente. Por ejemplo, esto se puede hacer uniendo el IAP a un soporte sólido, añadiendo un compuesto de la invención marcado detectablemente, retirando por lavado el exceso de reactivo, y determinando la

- 20 cantidad de la etiqueta detectable presente en el soporte sólido. Se pueden usar muchas etapas de bloqueo y de lavado que se conocen por los expertos en la técnica.

En algunos casos, se marca solamente uno de los componentes. Por ejemplo, se pueden marcar residuos específicos del dominio BIR. Como alternativa, se puede marcar más de un componente con diferentes etiquetas;

- 25 por ejemplo, usando I¹²⁵ para el dominio BIR, y una etiqueta fluorescente para la sonda.

Los compuestos de la invención también se pueden usar como competidores para cribar fármacos candidatos o compuestos de ensayo adicionales. Como se usan en el presente documento, las expresiones "fármaco candidato" o "compuestos de ensayo" se usan de forma intercambiable y describen cualquier molécula, por ejemplo, proteína, oligopéptido, molécula orgánica pequeña, polisacárido, polinucleótido, y similares, cuya bioactividad se va a ensayar. Los compuestos pueden ser capaces de alterar directa o indirectamente la actividad biológica del IAP.

30

Los fármacos candidatos pueden incluir diversas clases químicas, aunque típicamente son moléculas orgánicas pequeñas que tienen un peso molecular de más de 100 Dalton y menos de aproximadamente 2.500 Dalton. Los agentes candidatos incluyen típicamente grupos funcionales necesarios para una interacción estructural con las proteínas, por ejemplo, unión a hidrógeno o unión lipófila, y típicamente incluyen al menos un grupo amino, carbonilo, hidroxilo, éter o carboxilo. Los fármacos candidatos a menudo incluyen estructuras de carbono o heterocíclicas y/o estructuras aromáticas o poliaromáticas sustituidas con uno o más grupos funcionales.

35

- 40 Los fármacos candidatos se pueden obtener de varias fuentes que incluyen bibliotecas de compuestos sintéticos o naturales. Por ejemplo, están disponibles muchos medios para la síntesis aleatoria y dirigida de una amplia diversidad de compuestos orgánicos y biomoléculas, incluyendo la expresión de oligonucleótidos aleatorizados. Como alternativa, están disponibles bibliotecas de compuestos naturales en forma de extractos de bacterias, hongos, plantas y animales, o se producen fácilmente. Además, las bibliotecas y compuestos producidos natural o

45

Se pueden hacer ensayos de cribado competitivo combinando un dominio BIR IAP y una sonda para formar un complejo de sonda:dominio BIR en una primera muestra, seguido de la adición de un compuesto de ensayo de una segunda muestra. Se determina la unión del ensayo, y un cambio o diferencia en la unión entre las dos muestras indica la presencia de un compuesto de ensayo capaz de unirse al dominio BIR y modular potencialmente la actividad del IAP.

50

- Por lo tanto, se desvela en el presente documento una sonda que comprende un compuesto de la invención y una etiqueta detectable o etiqueta de afinidad. Las marcas detectables incluyen cualquier resto químico que se puede unir a un compuesto de la presente invención, de tal manera que cuando el compuesto que comprende la etiqueta se asocia al dominio BIR, la etiqueta permite la detección directa o indirecta del compuesto. Preferiblemente, la etiqueta también permite la cuantificación. Las etiquetas de afinidad son restos que facilitan el aislamiento o purificación de los compuestos a los que se unen.

55

Como se usa en el presente documento, el término "sonda" pretende indicar un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo, que se etiqueta con una etiqueta detectable o un marcador de afinidad, y que es capaz de unirse, covalentemente o no covalentemente, a un dominio BIR IAP. Cuando por ejemplo la sonda se une no covalentemente, puede desplazarse por un compuesto de ensayo. Cuando por ejemplo la sonda no se une covalentemente, se puede usar para formar aductos entrelazados que pueden ser cuantificados e inhibidos por medio de un compuesto de ensayo.

En un caso, la unión del compuesto de ensayo se determina a través del uso de ensayos de unión competitiva. En esta realización, la sonda está marcada con una etiqueta fluorescente. En ciertas circunstancias, puede hacer una unión competitiva entre el compuesto de ensayo y la sonda. Se considera que los compuestos de ensayo que muestran la sonda, dando como resultado un cambio en la fluorescencia en comparación con el control, se unen a la región BIR.

En un caso, el compuesto de ensayo se puede marcar. El compuesto de ensayo, o un compuesto de la presente invención, o ambos, se añaden en primer lugar al dominio BIR IAP durante un tiempo suficiente para permitir la unión para formar un complejo.

La formación del complejo de sonda:dominio BIR típicamente requiere incubaciones de entre 4 °C y 40 °C durante 10 minutos a aproximadamente 1 hora, para permitir un cribado de alto rendimiento. Generalmente cualquier exceso de reactivo se elimina o se lava. Después se añade el compuesto de ensayo, y va seguido de la presencia o ausencia del componente marcado para indicar la unión al dominio BIR.

En un caso, primero se añade la sonda, seguida del compuesto de ensayo. El desplazamiento de la sonda es una indicación de que el compuesto de ensayo se une al dominio BIR y, por lo tanto, es capaz de unirse al IAP y modular potencialmente su actividad. Se puede marcar cualquier componente. Por ejemplo, la presencia de la sonda en la solución de lavado indica el desplazamiento por parte del compuesto de ensayo. Como alternativa, si se marca el compuesto de ensayo, la presencia de la sonda en el soporte indica el desplazamiento.

En un caso, se puede añadir en primer lugar el compuesto de ensayo, con incubación y lavado, seguido de la sonda. La ausencia de unión por la sonda puede indicar que el compuesto de ensayo se une al dominio BIR con una mayor afinidad. Por lo tanto, si la sonda es detectada en el soporte, junto con una falta de unión del compuesto de ensayo, puede indicar que el compuesto de ensayo es capaz de unirse al dominio BIR.

La modulación se ensaya seleccionando la capacidad de un compuesto de prueba para modular la actividad de IAP, e incluye combinar un compuesto de ensayo con un dominio BIR de IAP, como se ha descrito anteriormente, y determinar la alteración de la actividad biológica del IAP. Por lo tanto, en este caso, el compuesto de ensayo debe unirse al dominio BIR (aunque esto puede no ser necesario), y alterará su actividad biológica como se define en el presente documento.

Pueden usarse controles positivos y controles negativos en los ensayos. Todas las muestras de control y de ensayo se realizan múltiples veces para obtener resultados estadísticamente significativos. Después de la incubación, todas las muestras se lavan para quitarles el material no unido específicamente y se determina la cantidad de sonda unida. Por ejemplo, cuando se usa una radiomarca, se puede hacer un recuento en las muestras con un contador de centelleo para determinar la cantidad de compuesto unido.

Típicamente, las señales que son detectadas en el ensayo pueden incluir fluorescencia, transferencia de energía de resonancia, fluorescencia resuelta en el tiempo, radioactividad, polarización de fluorescencia, resonancia de plasma, quimioluminiscencia, etc., dependiendo de la naturaleza de la etiqueta. Las etiquetas detectables útiles para realizar los ensayos de cribado en esta invención incluyen una etiqueta fluorescente tal como fluoresceína, verde de Oregon, dansilo, rodamina, tetrametil-rodamina, rojo de Texas, Eu^{3+} ; una etiqueta quimioluminiscente tal como luciferasa; marcas colorimétricas; marcadores enzimáticos; o radioisótopos tales como tritio, ^{125}I , etc. Las etiquetas de afinidad, que pueden ser útiles para realizar los ensayos de cribado de la presente invención, incluyen biotina, polihistidina, etc.

55 Ejemplos

Los siguientes términos y abreviaturas, construcciones, y procedimientos generales se usan en los Ejemplos:

Abreviaturas y términos

Boc:	<i>t</i> -butoxicarbonilo;
Boc-Chg-OH:	Boc-L-2(ciclohexil)glicina
Boc-N-MeAla-OH:	N-Boc-N-metilalanina
CBz:	benciloxicarbonilo;
DIPEA:	diisopropiletilamina;
DMAP:	4-(dimetilamino)piridina;
DMF:	N,N-dimetilformamida;
DTT:	ditiotreitól;
EDC:	clorhidrato de 3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
EDTA:	ácido etilendiaminatetracético;
Fmoc:	N-(9-fluorenilmetoxicarbonilo);
HBTU:	hexafluorofosfato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio;
HCl:	ácido clorhídrico;
HOAc:	ácido acético;
HOBt:	1-hidroxibenzotriazol;
HPLC:	Cromatografía líquida de alto rendimiento
LCMS:	cromatografía líquida-espectrómetro de masas;
MeOH:	metanol;
MgSO ₄ :	sulfato de magnesio;
MS:	espectro de masas;
Ms:	metanosulfonilo;
NaHCO ₃ :	hidrogenocarbonato sódico;
Pd/C:	paladio sobre carbono;
TEA:	triethylamina;
TFA:	ácido trifluoroacético;
THF:	tetrahidrofurano;
TMEDA:	N,N,N,N-tetrametiletildiamina;
Ts:	para-toluenosulfonilo.
Cl ₅₀ :	La cantidad, concentración o dosificación de un compuesto particular que consigue el 50 % de una respuesta máxima.
CE ₅₀	La cantidad, concentración o dosificación de un compuesto particular que consigue el 50 % de inhibición de la supervivencia celular.

Construcciones moleculares para expresión

- 5 BIR3RING unido a GST-XIAP: Secuencia codificante de XIAP de los aminoácidos 246-497 clonada en PGEX4T3 a través de BamH1 y AVA I. El plásmido se transformó en *E. coli* DH5α para su uso en la expresión y purificación de proteínas.
- Enlazador BIR 3 de GST-HIAP2 (clAP-1): Secuencia codificante de HIAP2 de los aminoácidos 251-363 clonada en PGEX4T3 a través de SamH1 y XhoI. El plásmido se transformó en *E. coli* DH5α para su uso en la expresión y purificación de proteínas.
- 10 Enlazador BIR 3 de GST-HIAP1 (clAP-2): Secuencia codificante de HIAP1 de los aminoácidos 236-349, clonada en PGEX4T3 a través de BamH1 y XhoI. El plásmido se transformó en *E. coli* DH5α para su uso en la expresión y purificación de proteínas.
- 15 Enlazador BIR 2 BIR3Ring de GST: Secuencia codificante de XIAP de los aminoácidos 93-497 clonada en PGEX4T1 a través de SamH1 y XhoI. Los aminoácidos 93-497 se amplificaron a partir de XIAP de longitud completa en pGex4t3, usando los cebadores: TTAATAGGATCCATCAACGGCTTTTATC y GCTGCATGTGTGTCAGAGG, usando condiciones PCR estándar. El fragmento PCR era TA clonado en pCR-2,1 (invitrogen). El enlazador BIR 2 BIR 3Ring se subclonó en pGex4T1 por la digestión de BamHI/XhoI. El plásmido se transformó en *E. coli* DH5α para su uso en la expresión y purificación de proteínas.
- 20 XIAP humano de longitud completa, plásmido AEG número 23, secuencia codificante de XIAP de los aminoácidos 1-497 clonada en el vector de fusión GST, PGEX4T3 a través de los sitios de restricción BamH1 y Xho I. El plásmido se transformó en *E. coli* DH5α para su uso en la purificación de proteínas.
- 25

Enlazador BIR 2 de GST-XIAP: Secuencia codificante del enlazador BIR 2 de XIAP de los aminoácidos 93-497 clonada en pGex4T3 a través de BamHI y XhoI. El plásmido se transformó en *E. coli* DH5 α para su uso en la expresión y purificación de proteínas.

5

Expresión de proteínas recombinantes

Las proteínas marcadas con glutatión S-transferasa (GST) se expresaron en cepas de *Escherichia coli* DH5-alfa. Para la expresión de XIAP de longitud completa, individual o combinaciones de dominios BIR XIAP, cIAP-1, cIAP-2 y bacterias transformadas con Livina se cultivaron durante una noche a 37 °C en medio de caldo Luria (LB) complementado con 50 μ g/ml de ampicilina. Después, el cultivo se diluyó durante una noche 25 veces en medio complementado con ampicilina de LB recién preparado y las bacterias crecieron hasta $A_{600} = 0,6$ y después se indujeron con isopropil-D-1-tiogalactopiranosido 1 mM durante 3 horas. Tras la inducción, las células se centrifugaron a 5000 RPM durante 10 minutos y el medio se retiró. Cada sedimento obtenido de un 1 litro de cultivo que recibió 10 ml de tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM, NaCl 200 mM, DTT 1 mM, PMSF 1 mM, 2 mg/ml de lisozima, 100 μ g/ml), se incubó a 4°C con agitación suave. Después de 20 minutos de incubación, la suspensión celular se puso a -80 °C durante una noche o hasta que fue necesario.

Purificación de proteínas recombinantes

20

Para la purificación de proteínas recombinantes, el sedimento se descongeló sobre hielo y se suspendió de nuevo con 25 ml de tampón de lisis (Tris-HCl 50 mM pH 7,6, EDTA 0,1 mM, NaCl 100 mM, 100 μ g/ml de lisozima)/500 ml de cultivo original y se incubó sobre hielo durante 15 min, y se realizaron 5 ciclos de congelación/descongelación en nitrógeno líquido y en un baño de agua a 37°C. La mezcla se sonicó usando un sonicador de sonda hasta que la suspensión ya no es viscosa y se centrifuga a 13000 g durante 20 minutos para recoger la fracción soluble (sobrenadante).

Los sobrenadante resultante se mezcló con 3 ml de perlas de glutatión-Sepharose (Pharmacia) durante 20 min a 4 °C. Posteriormente, las perlas se lavaron 3 veces con 1 x solución salina tamponada con Tris (TBS) para retirar las proteínas no unidas. Las proteínas retenidas se eluyeron con 2 lavados de 1 ml de TRIS 50 mM pH 8,0 que contenía glutatión reducido 10 mM. Las proteínas eluidas se mantuvieron por separado y se les añadieron los reactivos apropiados para un almacenamiento a -80 °C. Según se determinó por SDS-PAGE, las proteínas purificadas eran >90 % puras. La concentración de proteínas de proteínas purificadas se determinó a partir del método Bradford.

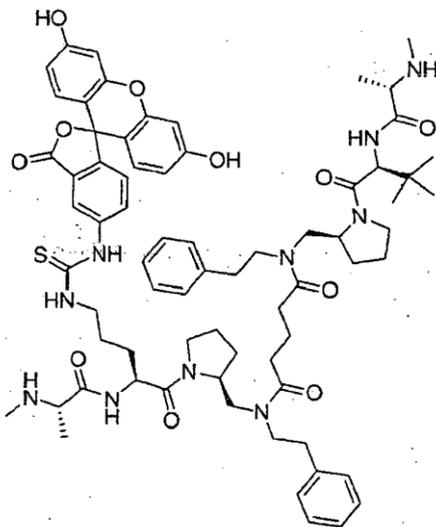
Las proteínas His-tag se expresaron en la cepa de *E. Coli* en células *E. coli* AD494 usando una construcción pet28ACPP32. La fracción de proteína soluble se preparó como se ha descrito anteriormente. Para la purificación de proteínas, el sobrenadante se purificó por cromatografía de afinidad usando Sepharose quelante (Pharmacia) cargada con NiSO₄ de acuerdo con las instrucciones del fabricante. En resumen, el sobrenadante se cargó en sepharose cargada con NiSO₄ con 2 ml de sepharose durante 20 min a 4°C. Posteriormente, las perlas se lavaron 3 veces con MOPS 10 mM, pH 7,0 que contenía NaCl 500 mM para retirar las proteínas no unidas. Las proteínas retenidas se eluyeron con 2 ml de tampón de elución (imidazol 500 mM en Tris pH 8,0) y se les añadieron los reactivos apropiados para un almacenamiento a -80 °C. La pureza de la proteína eluida era >90 % pura según se determinó por SDS-PAGE. La concentración de proteínas de proteínas purificadas se determinó a partir del ensayo de Bradford.

45

Preparación de las Sondas P1 y P2

Una sonda peptídica fluorescente P1, Fmoc-Ala-Val-Pro-Phe-Tyr(t-Bu)-Leu-Pro-Gly(t-Bu)-Gly-OH, se preparó usando química Fmoc estándar en resina de cloruro de 2-clorotritilo (véase Int. J. Pept. Prot. Res. 38: 555-561, 1991). La escisión de la resina se realizó usando ácido acético al 20 % en diclorometano (diclorometano), que dejó la cadena lateral aún bloqueada. El ácido carboxílico protegido C-terminal se acopló a 4'-(aminometil)fluoresceína (Molecular Probes, A-1351; Eugene, Oreg.) usando exceso de diisopropilcarbodiimida (DIC) en dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 10 % en diclorometano). El grupo protector N-terminal Fmoc se retiró usando piperidina (20 %) en DMF, y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol al 20 % en diclorometano, HOAc al 0,5 %). Finalmente, los grupos protectores de cadena lateral t-butilo se retiraron usando ácido trifluoroacético al 95 % que contenía agua al 2,5 % y triisopropil silano al 2,5 %, para proporcionar la sonda P1 (>95 % pura, HPLC).

La Sonda P2 se preparó usando métodos como se describe en el documento WO 2007/131.366.



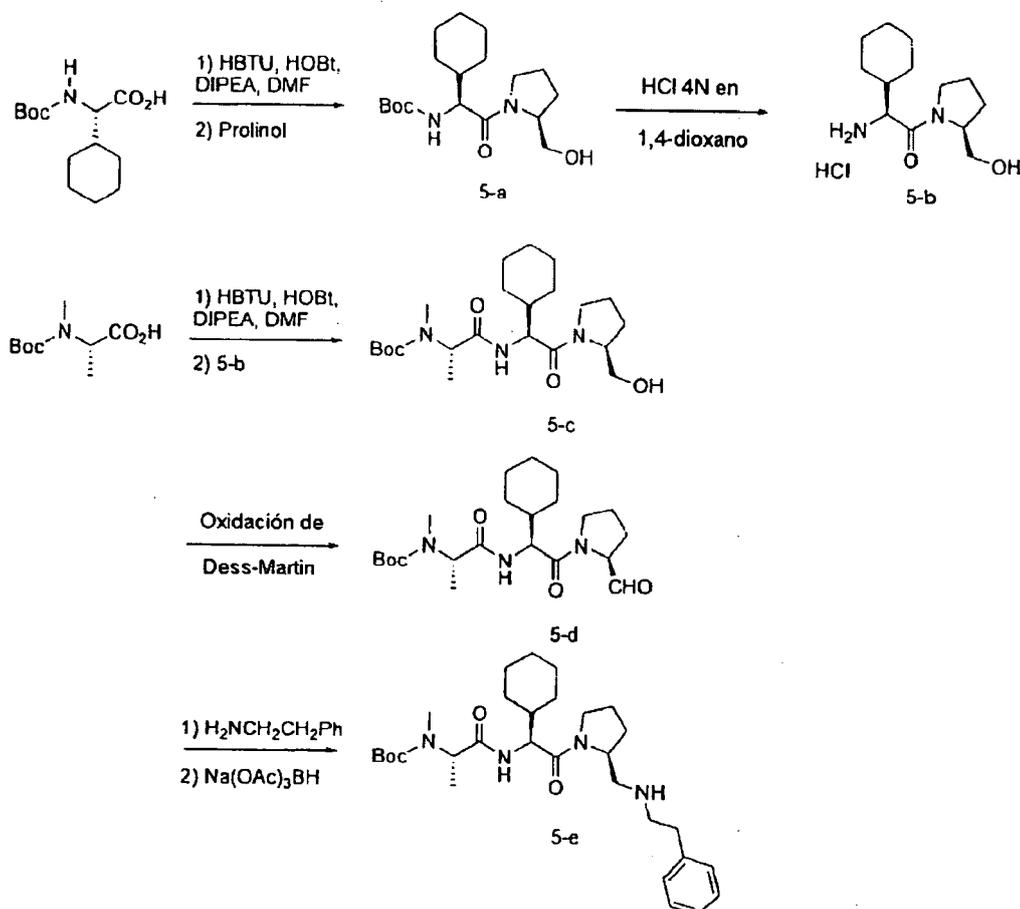
Sonda P2

5 EJEMPLO DE REFERENCIA 1

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 5-e, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

10

Esquema 5: Síntesis del intermedio 5-e



Etapa 1: A una solución de Boc-Chg-OH (9,16 g, 35,6 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente DIPEA (10,33 ml, 59,3 mmol), HOBT (4,81 g, 35,6 mmol) y HBTU (13,50 g, 35,6 mmol). Después de 5 agitar durante 10 minutos, se añadió (S)-prolinol (3,0 g, 29,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 5-a en forma de un aceite incoloro.

10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (30 ml) al intermedio 5-a (10,10 g, 29,7 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituroó con éter dietílico para proporcionar el intermedio 5-b·HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 240,2

Etapa 3: A una solución de Boc-N-Me-Ala-OH (6,02 g, 29,6 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente DIPEA (20,70 ml, 118 mmol), HOBT (6,35 g, 41,5 mmol) y HBTU (14,61 g, 38,5 mmol). Después de 15 agitar durante 10 minutos, se añadió el intermedio 5-b·HCl (8,20 g, 29,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 5-c en forma de un aceite incoloro.

20

Etapa 4: A una solución del intermedio 5-c (1,20 g, 2,82 mmol) en CH₂Cl₂ enfriado a 0 °C se le añadieron secuencialmente hidrogenocarbonato sódico (2,36 g, 28,2 mmol) y peryodinano de Dess-Martin (1,49 g, 3,52 mmol) y después la reacción se agitó durante 2 horas a 10 °C. Se añadieron NaHCO₃ acuoso y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 5-d en forma de un aceite incoloro.

25

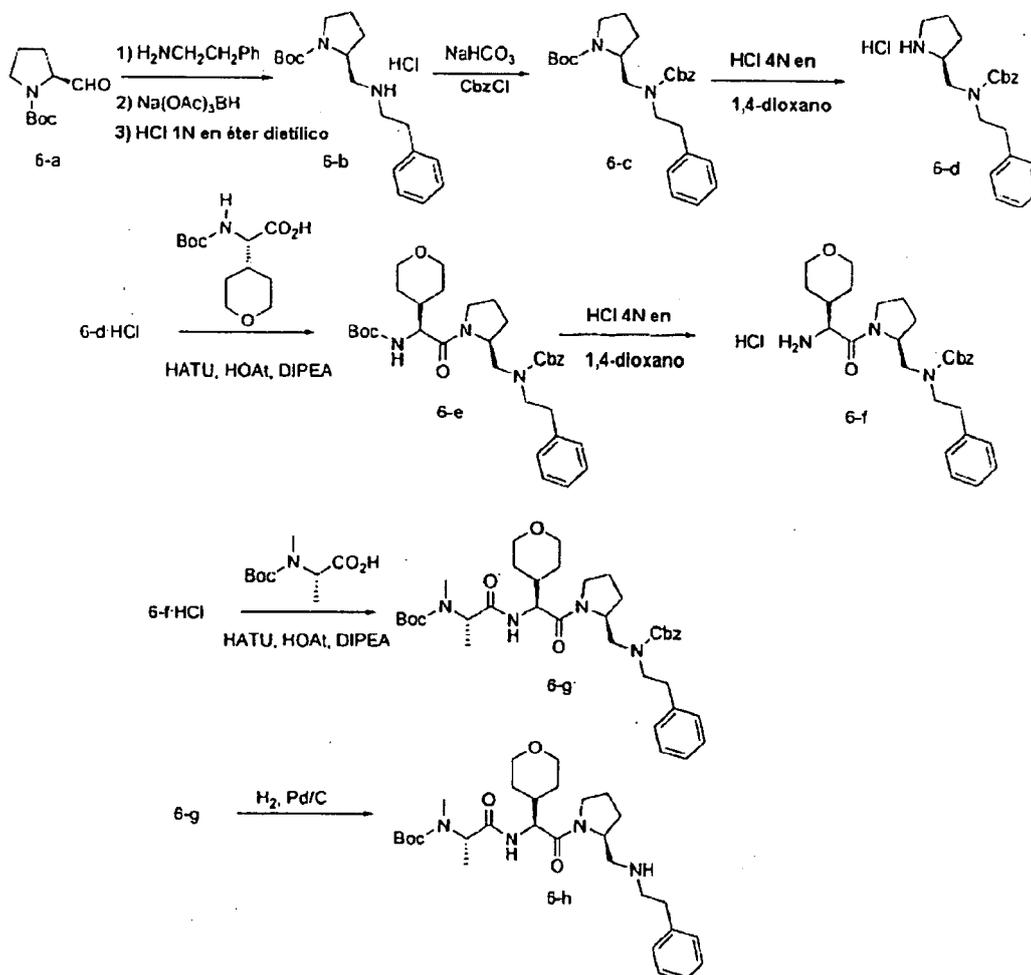
Etapa 5: A una solución del intermedio 5-d (500 mg, 1,18 mmol) en CH_2Cl_2 se le añadió fenetilamina (283 μl , 1,88 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (300 mg, 1,41 mmol) y metanol y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 5 NaHCO_3 acuoso saturado y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 5-e en forma de un aceite incoloro. MS (m/z) $M+1 = 528,4$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 2

10

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 6-h, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 6: Síntesis del intermedio



15

Etapa 1: A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-L-prolina 6-a (10,0 g, 50,2 mmol) en diclorometano (300 ml) se añadió le fenetilamina (6,52 ml, 50,2 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (21,0 g, 100,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió Na_2CO_3 acuoso al 10 %, la capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio 6-b en

20

forma de un aceite incoloro. El intermedio 6-b se disolvió en éter dietílico (125 ml), la solución se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 1 N en éter dietílico (50,0 ml, 50,0 mmol). Se formó un precipitado y el intermedio 6-b HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 305,2

5 *Etapa 2:* A una solución del intermedio 6-b (6,11 g, 20,08 mmol) en 1,4-dioxano (50,0 ml) y agua (50 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaHCO₃ (8,43 g, 100,0 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió cloroformiato de bencilo (3,43 ml, 24,10 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 6-c en forma de
10 un aceite incoloro.

Etapa 3: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (67,1 ml) al intermedio 6-c (8,41 g, 19,18 mmol) a 0 °C y la solución se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 6-d·HCl en forma de un sólido de color beige. MS (m/z) M+1 = 339,3

15 *Etapa 4:* A una solución del intermedio 6-d (394 mg, 1,05 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente ácido (S)-2-Boc-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)acético (300 mg, 1,15 mmol), HATU (520 mg, 1,36 mmol), HOAt (48 µl, 0,21 mmol) y DIPEA (733 µl, 4,21 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 6-e esperado en forma de un aceite de color amarillento.

20 *Etapa 5:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,68 ml) al intermedio 6-e (610 mg, 1,05 mmol) a 0 °C y la solución se agitó a 0 °C durante 4 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 6-f·HCl esperado en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 480,4

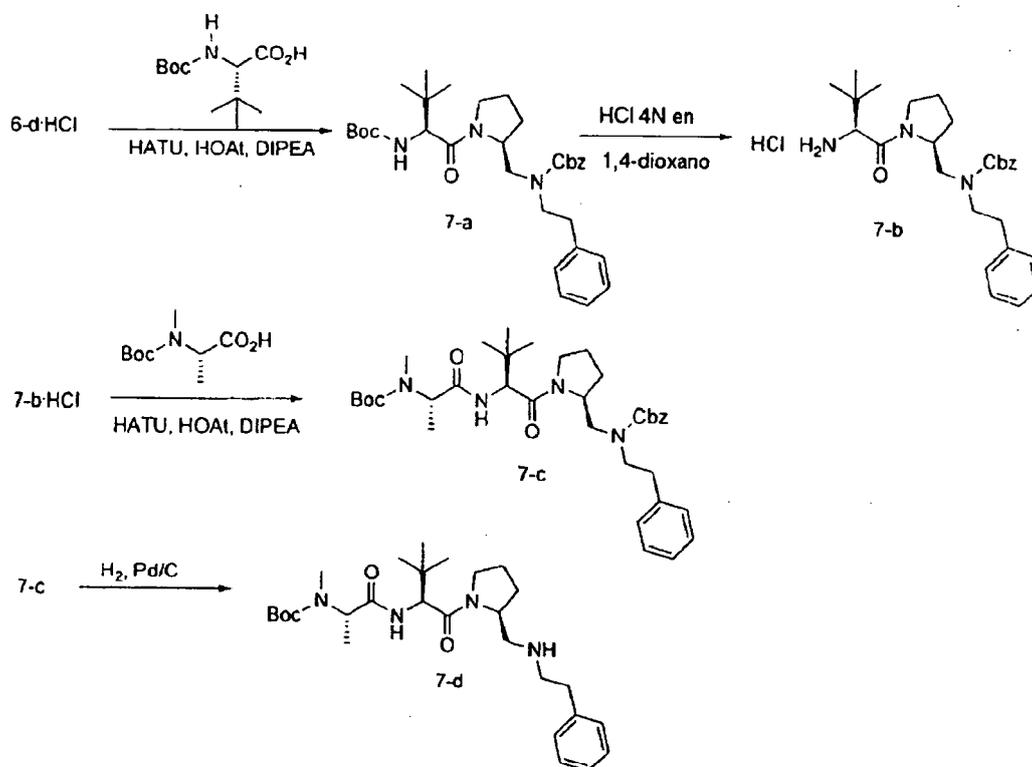
30 *Etapa 6:* A una solución del intermedio 6-f·HCl (271 mg, 0,52 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-N-Me-Ala-OH (117 mg, 0,58 mmol), HATU (240 mg, 0,63 mmol), HOAt (175 µl, 0,10 mmol) y DIPEA (366 µl, 2,10 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 6-g esperado en forma de un aceite de color amarillo claro.

35 *Etapa 7:* A una solución del intermedio 6-g (277 mg, 0,41 mmol) en THF y agitada en una atmósfera de N₂ se le añadió Pd al 10 %/C (50 % p/p de contenido de agua) (89 mg). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se agitó durante 3 horas. Después, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 6-h en forma de un aceite incoloro. MS (m/z) M+1 =
40 531,5.

EJEMPLO DE REFERENCIA 3

45 El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 7-d, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 7: Síntesis del intermedio 7-d



Etapa 1: A una solución del intermedio 6-d-HCl (95,90 g, 256 mmol) en DMF (1300 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-tBu-gly-OH (65,10 g, 281 mmol), HOAt (42,6 ml, 25,6 mmol), HATU (107 g, 281 mmol) y DIPEA (179 ml, 1023 mmol) y después la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 7-a esperado en forma de un aceite incoloro.

5

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (480 ml) al intermedio 7-a (141,00 g, 256 mmol) en metanol (130 ml) a 0 °C y la solución se agitó durante 30 minutos a 0 °C seguido de 3 horas a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 7-b-HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 452,4

10

Etapa 3: A una solución del intermedio 7-b-HCl (85,00 g, 174 mmol) en DMF (870 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-N-Me-Ala-OH (38,90 g, 192 mmol), HOAt (37,70 ml, 22,64 mmol), HATU (72,80 g, 56,3 mmol) y DIPEA (122 ml, 192 mmol) y después la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 7-c esperado en forma de una espuma de color blanco.

15

Etapa 4: A una solución del intermedio 7-c (1,56 g, 2,45 mmol) en metanol y agitada en una atmósfera de N₂ se le añadió Pd al 10 %/C (50 % p/p de contenido de agua) (500 mg). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se agitó durante 3 horas. Después, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el intermedio 7-d en forma de un aceite incoloro. MS (m/z) M+1 = 503,5.

20

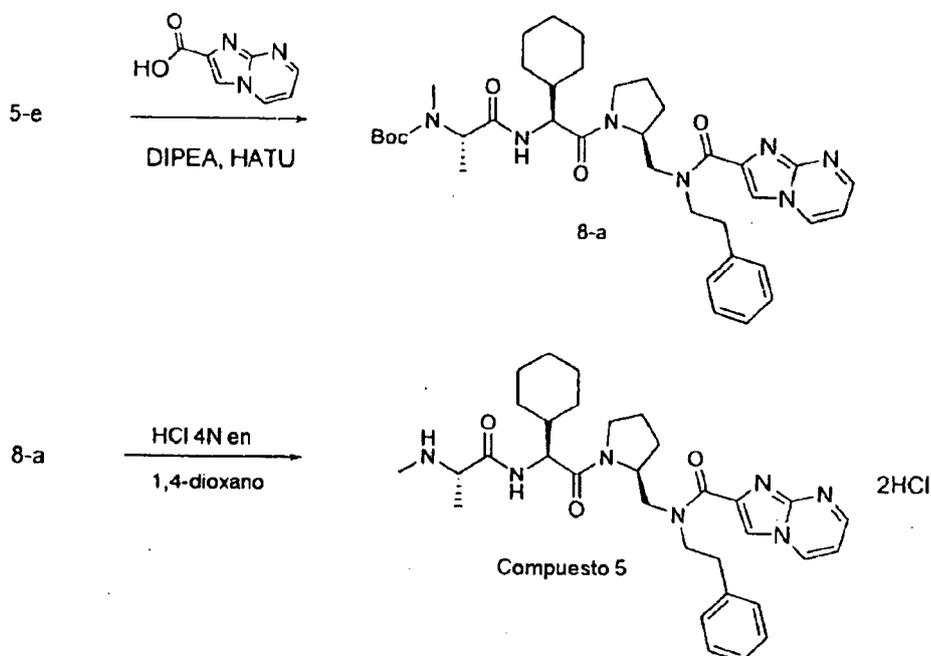
25

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

30

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 5, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 8: Síntesis del compuesto 5



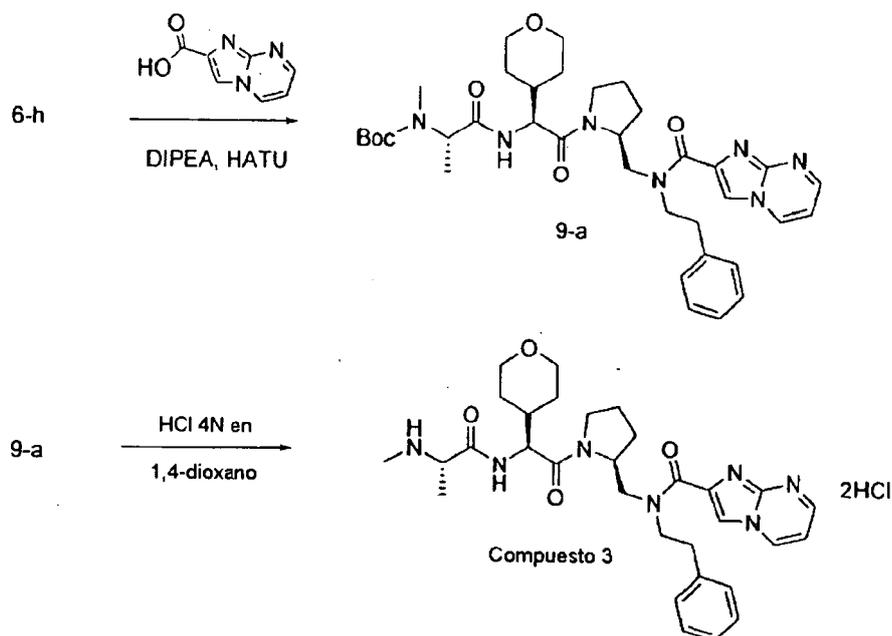
5 *Etapa 1:* A una solución del intermedio 5-e (150 mg, 0,28 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (56 mg, 0,34 mmol), HATU (162 mg, 0,42 mmol) y DIPEA (500 μ l, 2,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por
10 cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 8-a en forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,8 ml) al intermedio 8-a (99 mg, 0,14 mmol) en acetato de etilo (0,5 ml) y la solución se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 5-2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS
15 (m/z) M+1 = 574,4.

EJEMPLO DE REFERENCIA 5

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 3, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.
20

Esquema 9: Síntesis del compuesto 3



Etapa 1: A una solución del intermedio 6-h (221 mg, 0,41 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (74,7 mg, 0,45 mmol), HATU (206 mg, 0,54 mmol) y 5 DIPEA (218 μ l, 1,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 9-a en forma de un aceite incoloro.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (554 μ l) al intermedio 9-a (107 mg, 0,15 mmol) en acetato de etilo (0,5 ml) a 0 °C y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 3·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 576,4.

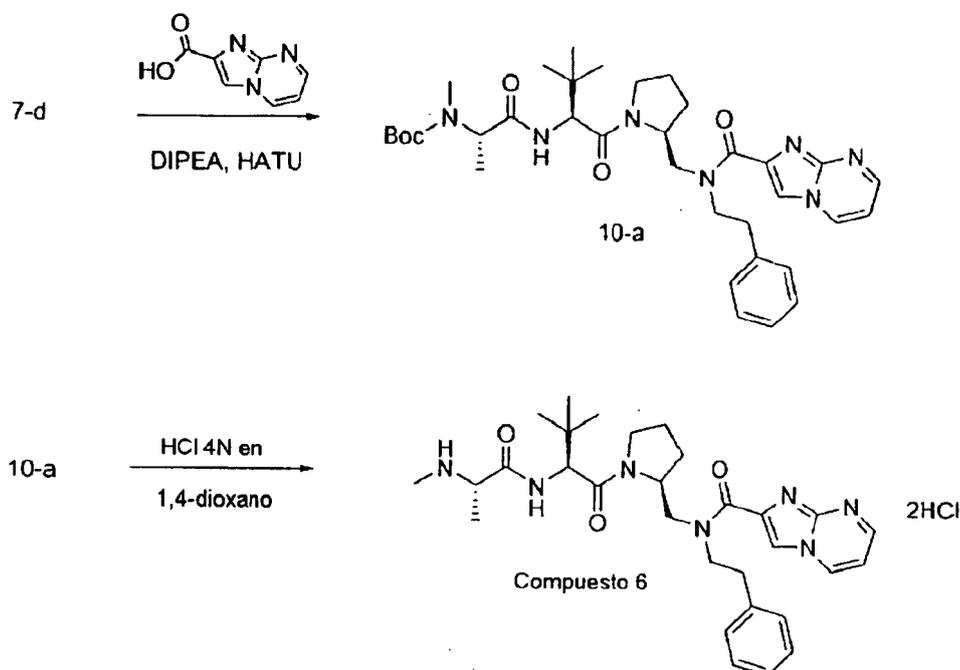
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 6

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 6, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 10: Síntesis del compuesto 6



Etapa 1: A una solución del intermedio 7-d (1,97 g, 3,94 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (642 mg, 3,94 mmol), HATU (1,94 g, 5,12 mmol) y 5 DIPEA (2,05 ml, 11,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 10-a en forma de un sólido de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (9,40 ml) al intermedio 10-a (1,74 g, 2,69 mmol) en acetato de etilo (5 ml) a 0 °C y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 6·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 548,4

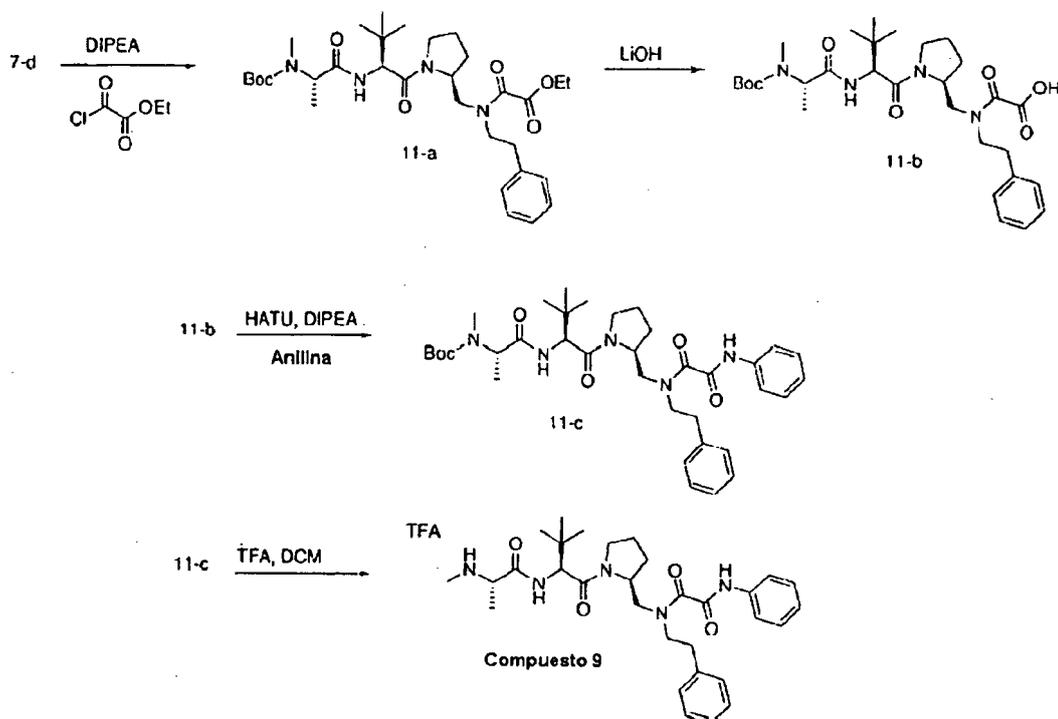
15

EJEMPLO 7

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 9, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 11: Síntesis del compuesto 9

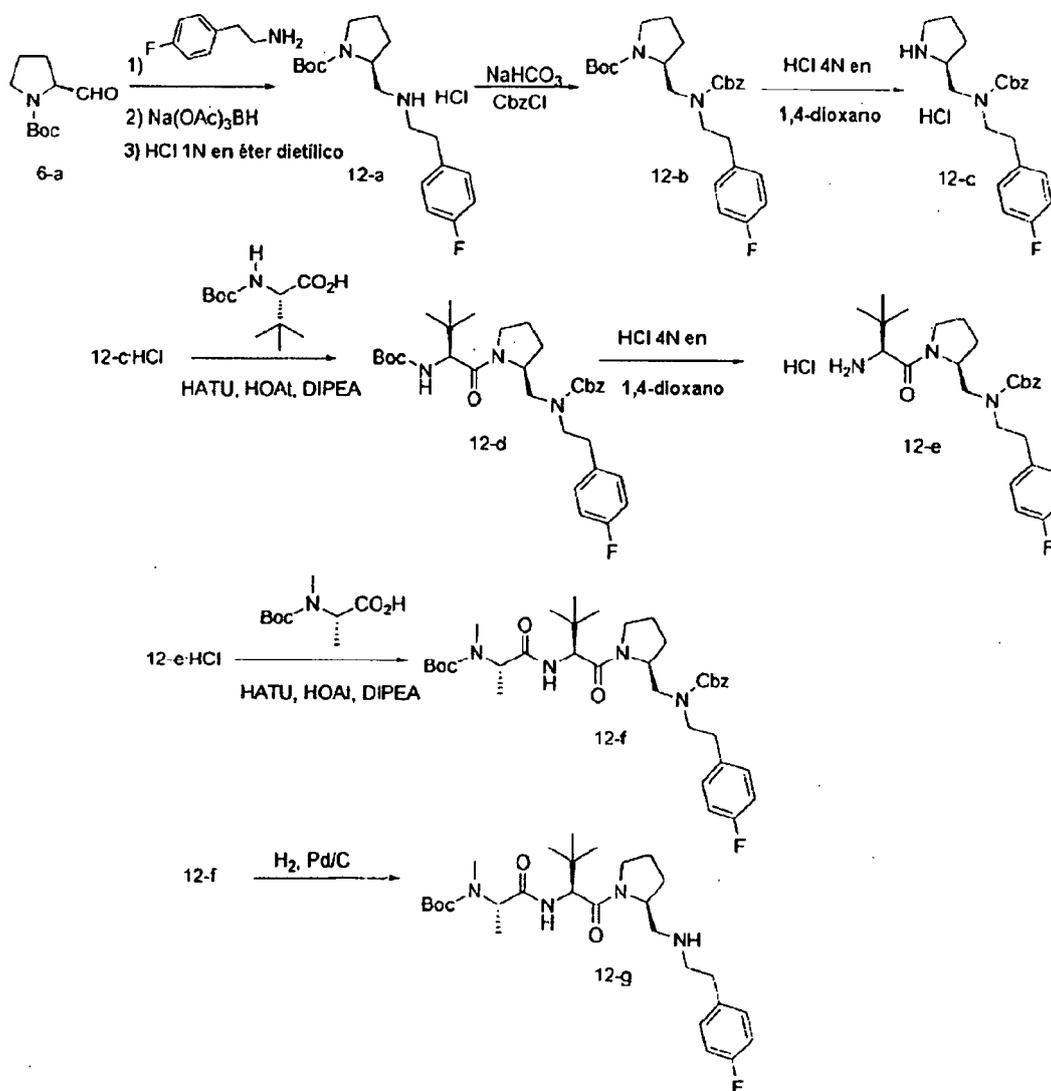


- Etapa 1:** A una solución del intermedio 7-d (200 mg, 0,39 mmol) en diclorometano enfriado a 0 °C se le añadieron secuencialmente DIPEA (174 µl, 0,99 mmol) y 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (109 mg, 0,79 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadieron HCl 1 N y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 11-a en forma de un sólido de color blanco.
- Etapa 2:** A una solución del intermedio 11-a (215 mg, 0,35 mmol) en THF enfriado a 0 °C se le añadió LiOH acuoso 2 N (1,0 ml, 2,0 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron HCl 1 N y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 11-b en forma de un sólido de color blanco.
- Etapa 3:** A una solución del intermedio 11-b (200 mg, 0,34 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente anilina (41 µl, 0,45 mmol), DIPEA (61 µl, 0,34 mmol) y HATU (172 mg, 0,45 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 11-c en forma de un sólido de color blanco.
- Etapa 4:** A una solución del intermedio 11-c (230 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (2 ml) enfriado a 0 °C se le añadió TFA (2 ml) y después la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 9TFA en forma de un sólido de color blanco.
- MS (m/z) M+1 = 550,1

EJEMPLO DE REFERENCIA 8

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 12-g, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 12: Síntesis del intermedio 12-g



Etapa 1: A una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-L-prolinal 6-a (30,0 g, 151,0 mmol) en diclorometano (1000 ml) se le añadió 2-(4-fluorofenil)etanamina (19,79 ml, 151,0 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se enfrió a 0 °C, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (38,3 g, 181,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió Na_2CO_3 acuoso al 10 % (800 ml), la capa orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio 12-a en forma de un aceite incoloro. El intermedio 12-a se disolvió en éter dietílico (400 ml), la solución se enfrió a 0 °C y se añadió HCl 1 N en éter dietílico (151,0 ml, 151,0 mmol). Se formó un precipitado y el intermedio 12-a·HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 323,3

Etapa 2: A una solución del intermedio 12-a·HCl (40,0 g, 111,0 mmol) en 1,4-dioxano (300 ml) y agua (300 ml) enfriada a 0 °C se le añadió NaHCO_3 (46,8 g, 557,0 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió cloroformato de bencilo (17,50 ml, 123,0 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 12-b en forma de un aceite incoloro.

Etapa 3: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (139 ml) al intermedio 12-b (50,7 g, 111,0 mmol) a 0 °C y la solución se agitó durante 2,5 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico y hexanos para proporcionar el intermedio 12-c-HCl en forma de una espuma de color blanco. MS (m/z) M+1 = 357,3

5 *Etapa 4:* A una solución del intermedio 12-c-HCl (38,9 g, 99,0 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron gota a gota secuencialmente Boc-tBu-gly-OH (15,07 g, 65,1 mmol), HATU (48,9 g, 129,0 mmol), HOAt (24,75 ml, 14,85 mmol) y DIPEA (69,0 ml, 396,0 mmol) durante un periodo de 30 minutos y después la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y
10 se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 12-d esperado en forma de una espuma de color blanco.

Etapa 5: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (108 ml) a una solución del intermedio 12-d (49,0 g, 86,0 mmol) en acetato de etilo (10 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a
15 presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 12-e-HCl en forma de una espuma de color blanco. MS (m/z) M+1 = 470,5

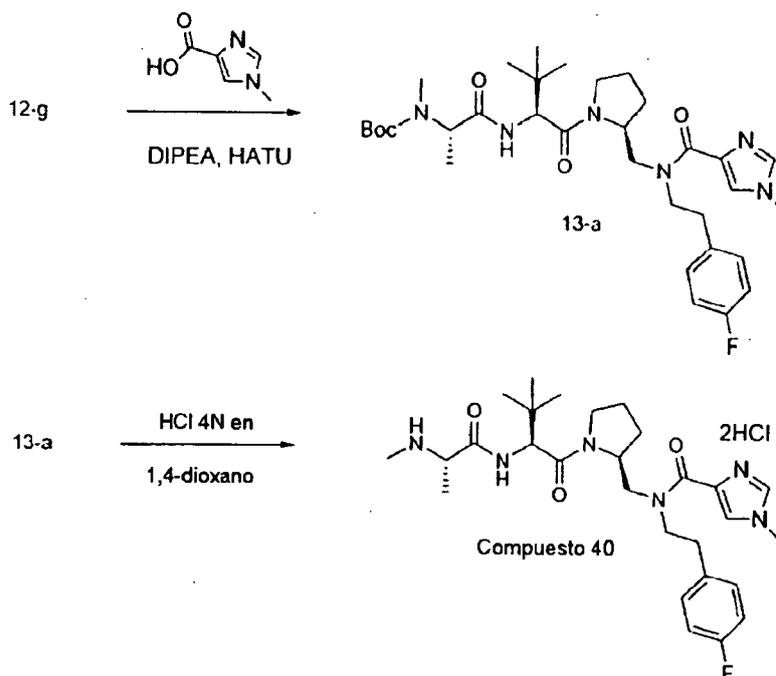
Etapa 6: A una solución del intermedio 12-e-HCl (10,4 g, 20,55 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron gota a gota secuencialmente Boc-NMe-Ala-OH (5,01 g, 24,66 mmol), HATU (10,94 g, 28,8 mmol), HOAt (5,14 ml, 3,08 mmol) y DIPEA (14,32 ml, 82,0 mmol) durante un periodo de 30 minutos y después la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 12-f esperado
20 en forma de una espuma de color blanco.

25 *Etapa 7:* A una solución del intermedio 12-f (8,50 g, 16,32 mmol) en MeOH (100 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió Pd al 10 %/C (50 % p/p de contenido de agua) (3,4 g). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se agitó durante 1 hora. Después, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 12-g en forma de un aceite incoloro. MS (m/z) M+1 =
30 521,5

EJEMPLO DE REFERENCIA 9

35 El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 40, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 13: Síntesis del compuesto 40



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (610 mg, 1,17 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (177 mg, 1,40 mmol), HATU (624 mg, 1,64 mmol) y DIPEA 5 (816 µl, 4,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 13-a en forma de una espuma de color blanco.

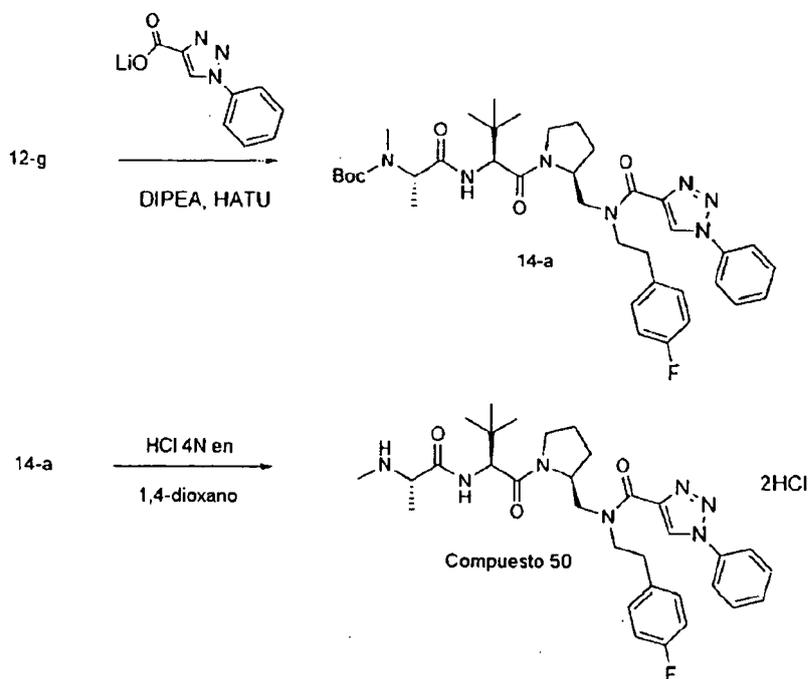
10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,3 ml) a una solución del intermedio 13-a (590 mg, 0,93 mmol) en acetato de etilo (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 40·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 529,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 10

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 50, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 14: Síntesis del compuesto 50



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (400 mg, 0,76 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 1-fenil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (226 mg, 1,15 mmol), HATU (467 mg, 1,23 mmol) y DIPEA (535 μ l, 3,07 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 14-a en forma de una espuma de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,0 ml) al intermedio 14-a (282 mg, 0,40 mmol) en acetato de etilo (1,0 ml) y la solución se agitó durante 5 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituroó con éter dietílico para proporcionar el compuesto 50·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 592,5

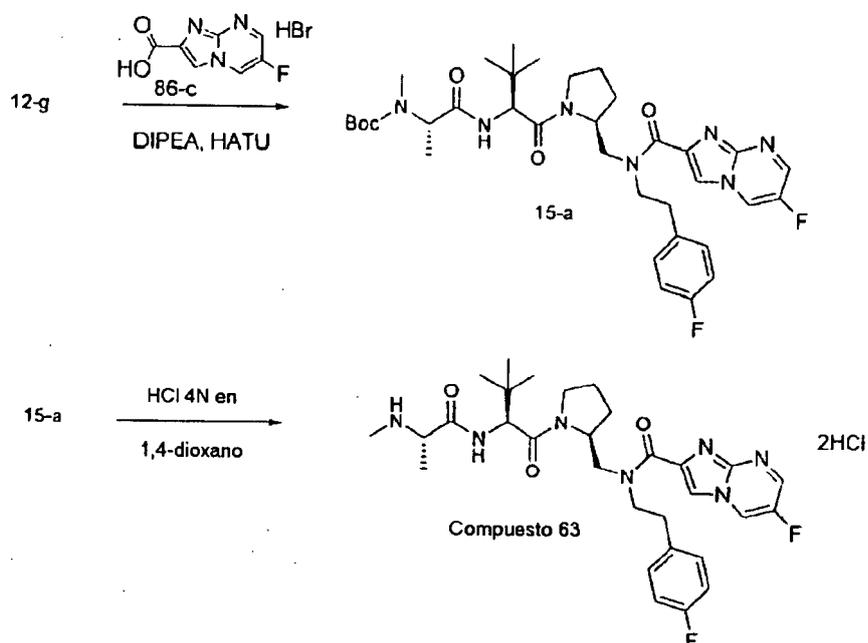
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 11

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 63, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 15: Síntesis del compuesto 63



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (15,17 g, 29,1 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal HBr del ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (86-c) (9,16 g, 35,0 mmol), HATU 5 (13,29 g, 35,0 mmol) y DIPEA (20,0 ml, 117 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 15-a en forma de una espuma de color blanco.

10

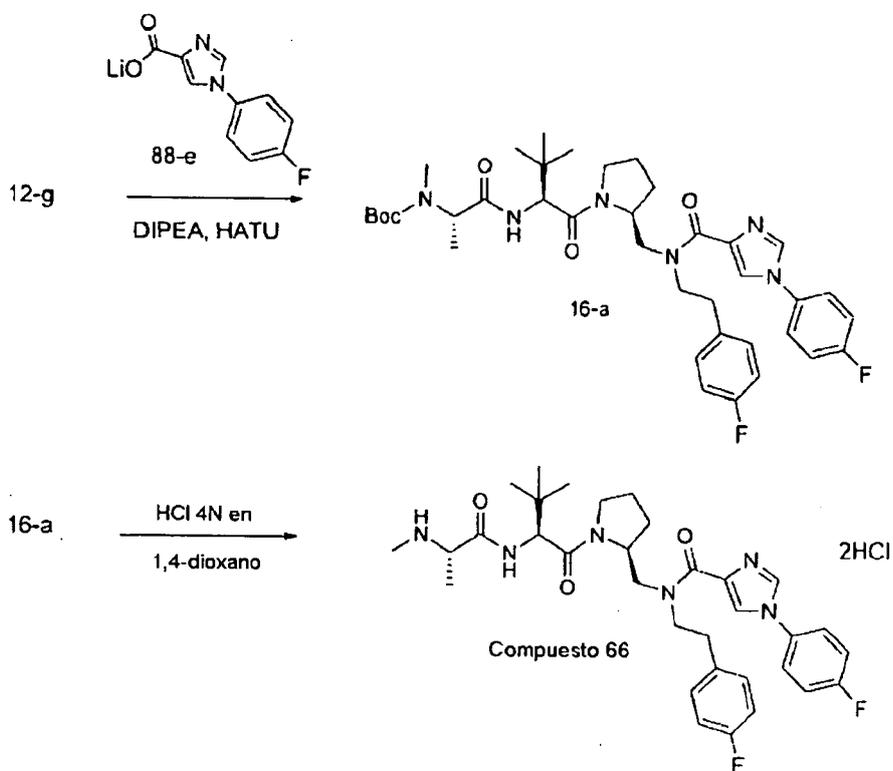
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (82,0 ml) al intermedio 15-a (14,96 g, 21,88 mmol) en acetato de etilo (11 ml) y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 63·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 584,5.

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 12

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 66, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 16: Síntesis del compuesto 66



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (350 mg, 0,67 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (88-e) (208 mg, 1,0 mmol), HATU (435 mg, 1,14 mmol) y DIPEA (468 µl, 2,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 16-a en forma de una espuma de color blanco.

10

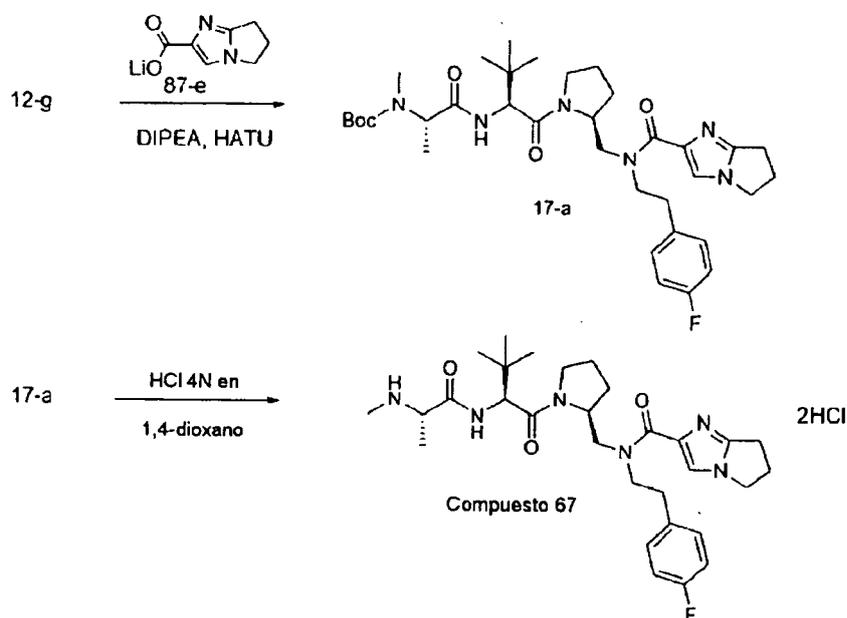
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,0 ml) al intermedio 16-a (515 mg, 0,78 mmol) en MeOH (0,5 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 66·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 609,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 13

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 67, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 17: Síntesis del compuesto 67



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (856 mg, 1,64 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 6,7-dihidro-5H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (87-e) (340 mg, 2,13 mmol), HATU (875 mg, 2,30 mmol) y DIPEA (859 μ l, 4,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 17-a en forma de una espuma de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,0 ml) al intermedio 17-a (515 mg, 0,78 mmol) en acetato de etilo (0,5 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 67·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 555,6

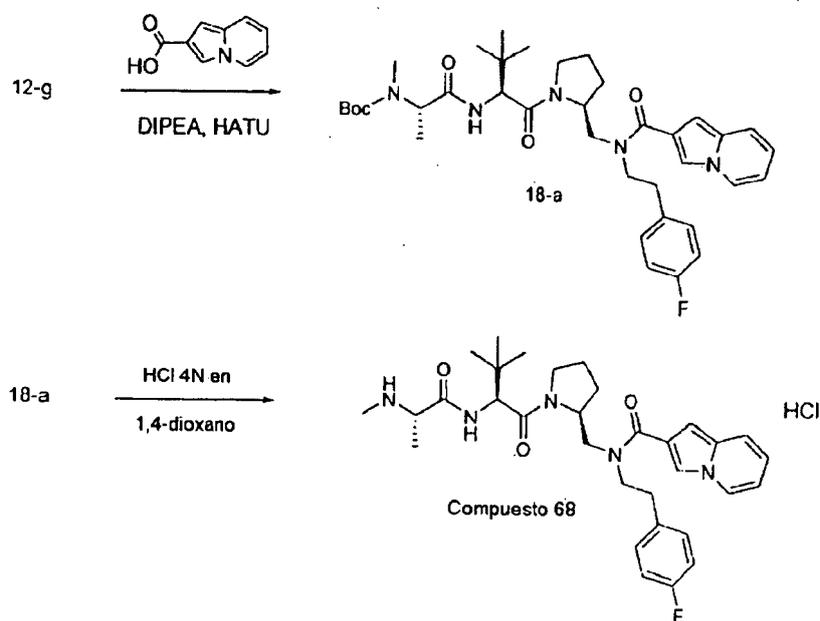
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 14

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 68, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 18: Síntesis del compuesto 68



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (300 mg, 0,57 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido indolizin-2-carboxílico (107 mg, 0,66 mmol), HATU (285 mg, 0,75 mmol) y DIPEA (301 μ l, 1,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos: Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 18-a en forma de una espuma de color blanco.

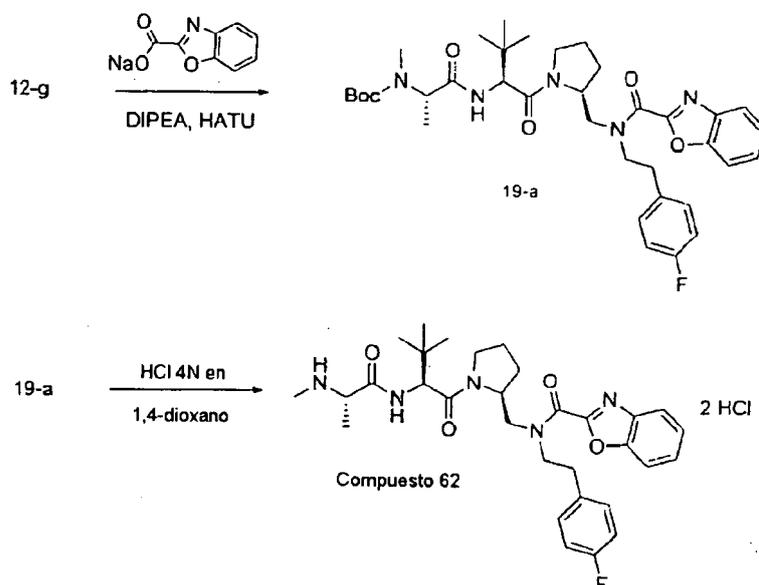
10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,0 ml) al intermedio 18-a (360 mg, 0,54 mmol) en acetato de etilo (0,5 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 68·HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 564,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 15

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 62, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 19: Síntesis del compuesto 62



5 *Etapa 1:* A una solución del intermedio 12-g (300 mg, 0,57 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente benzo[d]oxazol-2-carboxilato sódico (139 mg, 0,74 mmol), HATU (263 mg, 0,69 mmol) y DIPEA (401 μ l, 2,30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 19-a en forma de una espuma de color blanco.

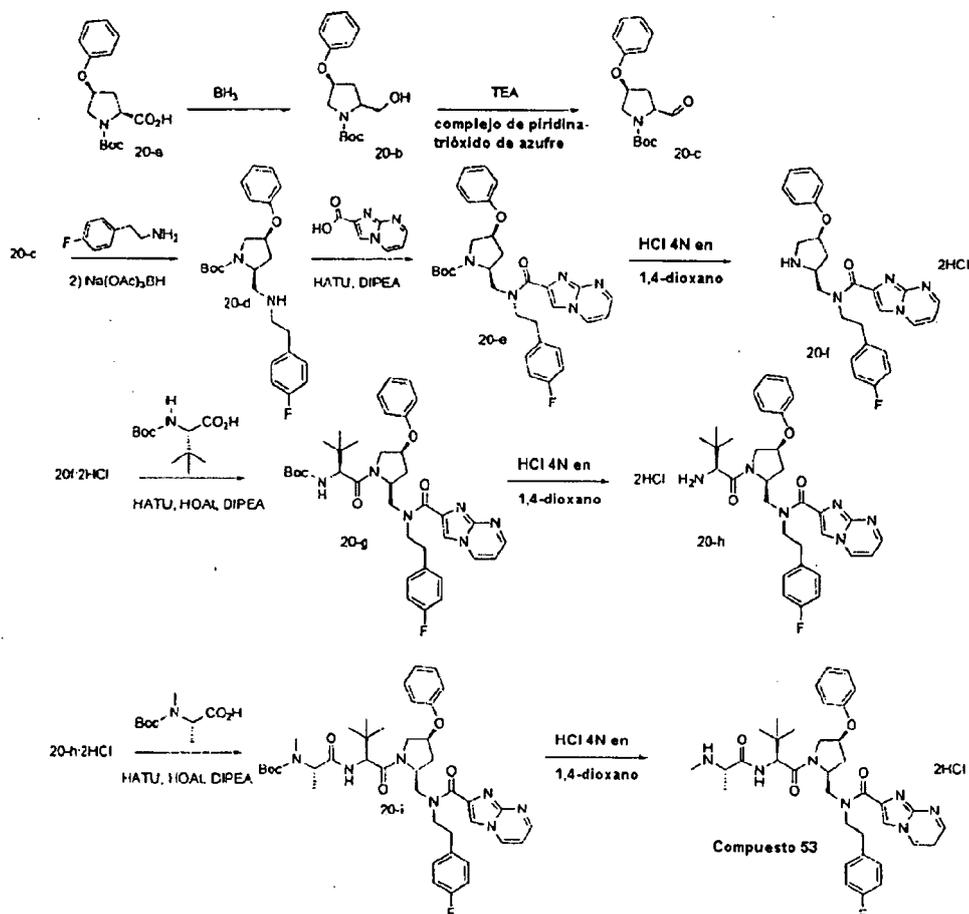
10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,20 ml) al intermedio 19-a (294 mg, 0,44 mmol) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 62·HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 566,5

EJEMPLO DE REFERENCIA 16

15

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 53, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 20: Síntesis del compuesto 53



- Etapa 1:* A una solución de ácido (2S,4S)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-fenoxipiperolidin-2-carboxílico 20-a (1,40 g, 4,56 mmol) en THF enfriado a 0 °C se le añadió complejo de borano tetrahidrofurano (18,22 ml, 18,2 mmol), la reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 20-b en forma de un aceite incoloro.
- 10 *Etapa 2:* A una solución del intermedio 20-b (1,33 g, 4,53 mmol) en DMSO (5,24 ml, 73,9 mmol) y diclorometano (10 ml) se le añadieron TEA (2,53 ml, 18,13 mmol) y complejo de piridina-trióxido de azufre (1,44 g, 9,07 mmol), después la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 20-c en forma de un aceite incoloro.
- 20 *Etapa 3:* A una solución del intermedio 20-c (1,32 g, 4,53 mmol) en diclorometano se le añadió 2-(4-fluorofenil)etanamina (595 µl, 4,53 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1,21 g, 5,44 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con NaOH acuoso 1 N, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 20-d en forma de un aceite incoloro.

- 25 *Etapa 4:* A una solución del intermedio 20-d (1,87 g, 4,51 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (1,21 g, 4,96 mmol), HATU (2,05 g, 5,41 mmol) y DIPEA (2,36 ml, 13,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante una noche. Se

añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 20-e en forma de una espuma de color blanco.

5

Etapa 5: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,0 ml) al intermedio 20-e (800 mg, 1,43 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante 1 hora. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 20-f·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 460,4

- 10 *Etapa 6:* A una solución del intermedio 20-f·2HCl (709 mg, 1,43 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-tBu-gly-OH (397 mg, 1,71 mmol), HOAt (357 µl, 0,21 mmol), HATU (707 mg, 1,85 mmol) y DIPEA (1,0 ml, 5,72 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 20-g esperado en forma de una espuma de color blanco.

- 15 *Etapa 7:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,0 ml) al intermedio 20-g (651 mg, 0,96 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 20-h·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 573,5

- 20 *Etapa 8:* A una solución del intermedio 20-h·2HCl (300 mg, 0,49 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-NMe-Ala-OH (140 mg, 0,69 mmol), HOAt (123 µl, 0,07 mmol), HATU (281 mg, 0,73 mmol), y DIPEA (344 µl, 1,97 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 20-i esperado en forma de una espuma de color blanco.

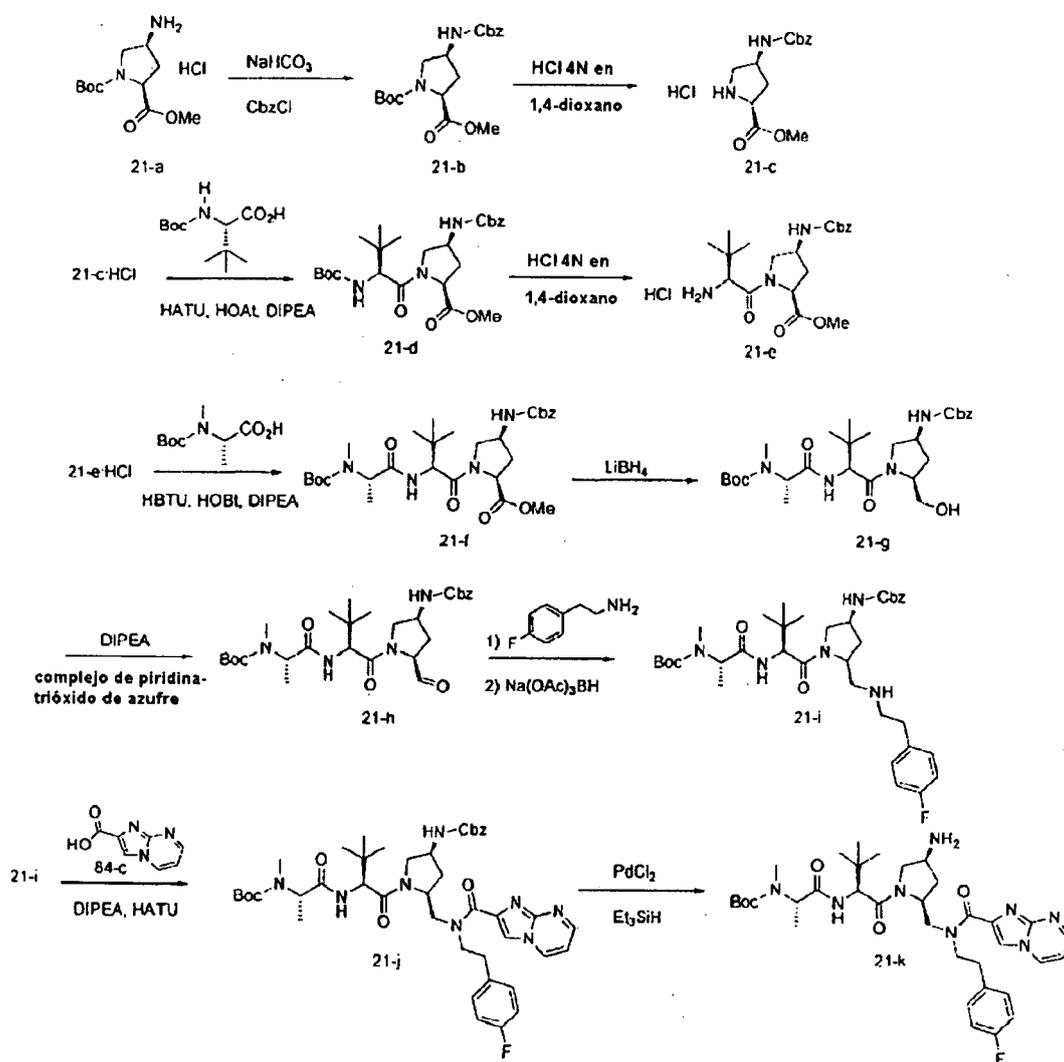
- 25 *Etapa 9:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,0 ml) al intermedio 20-i (348 mg, 0,45 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 53·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 658,5

EJEMPLO DE REFERENCIA 17

35

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 21-k, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 21: Síntesis del intermedio 21-k



Etapa 1: A una solución del intermedio 21-a-HCl (10,0 g, 35,6 mmol) en 1,4-dioxano (89 ml) y agua (89 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente bicarbonato sódico (8,98 g, 107,0 mmol) y clorocarbamato de bencilo (6,72 g, 37,4 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió éter dietílico (200 ml); la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 21-b en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (30,0 ml) al intermedio 21-b (13,0 g, 34,4 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 21-c-HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) $M+1 = 279,3$

Etapa 3: A una solución del intermedio 21-c-HCl (10,52 g, 33,4 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-tBu-gly-OH (8,50 g, 36,8 mmol), HOAt (5,57 ml, 3,34 mmol), HATU (13,98 g, 36,8 mmol), y DIPEA (23,35 ml, 134,0 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 21-d esperado en forma de un aceite incoloro.

Etapa 4: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (30,0 ml) al intermedio 21-d (15,8 g, 32,1 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 21-e-HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 392,5

5 *Etapa 5:* A una solución del intermedio 21-e-HCl (15,2 g, 35,5 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-NMe-Ala-OH (7,58 g, 37,3 mmol), HOAt (5,92 ml, 3,55 mmol), HATU (14,86 g, 39,1 mmol), y DIPEA (24,8 ml, 142,0 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al
10 vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 21-f esperado en forma de una espuma de color blanco.

15 *Etapa 6:* A una solución del intermedio 21-f (20,2 g, 35,0 mmol) en THF enfriado a 0 °C se le añadió borohidruro de litio (1,60 g, 73,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 21-g en forma de una espuma de color blanco.

20 *Etapa 7:* A una solución del intermedio 21-g (10,1 g, 18,41 mmol) en DMSO (5,23 ml, 73,6 mmol) y diclorometano (184 ml) enfriado a 0 °C se le añadieron DIPEA (11,22 ml, 64,4 mmol) y complejo de piridina trióxido de azufre (8,79 g, 55,2 mmol), después la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 21-h en forma de una espuma de color blanco.

25 *Etapa 8:* A una solución del intermedio 21-h (10,60 g, 19,39 mmol) en diclorometano se le añadió 2-(4-fluorofenil)etanamina (2,70 g, 19,39 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (4,93 g, 23,27 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado; la capa orgánica se separó, se lavó
30 con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 21-i en forma de una espuma de color blanco. MS (m/z) M+1 = 670,6

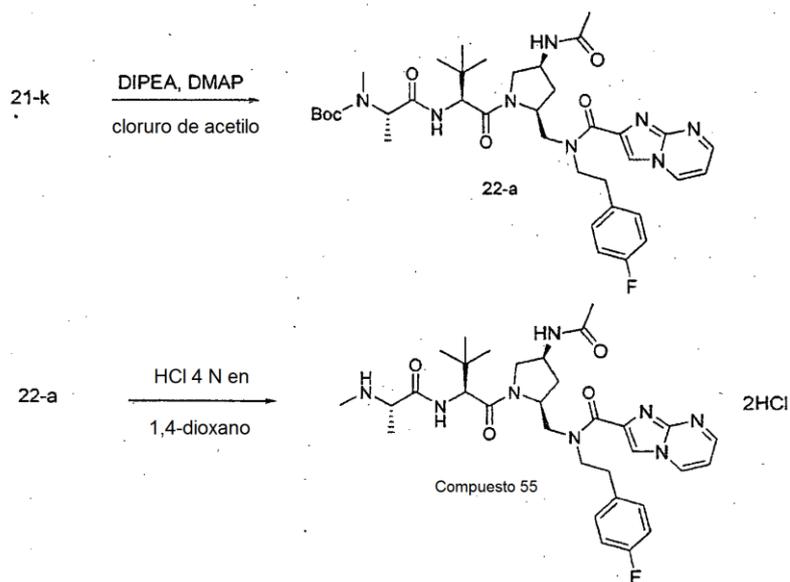
35 *Etapa 9:* A una solución del intermedio 21-i (10,0 g, 14,93 mmol) y sal HBr del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (84-c) (3,64 g, 14,93 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente HATU (6,24 g, 16,42 mmol) y DIPEA (10,43 ml, 59,70 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 21-j en forma de una espuma de color beige.

40 *Etapa 10:* A una solución del intermedio 21-j (2,75 g, 3,37 mmol) en TEA (4,0 ml, 28,7 mmol) se le añadieron secuencialmente cloruro de paladio (II) (60 mg, 0,34 mmol) y trietilsilano (1,34 ml, 8,45 mmol). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el intermedio 21-k en forma de un sólido de color beige. MS (m/z) M+1 =
45 681,7

EJEMPLO DE REFERENCIA 18

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 55, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del
50 mismo.

Esquema 22: Síntesis del compuesto 55



Etapa 1: A una solución del intermedio 21-k (420 mg, 0,61 mmol) en diclorometano (2,0 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente DIPEA (385 µl, 2,20 mmol), DMAP (4,50 mg, 0,03 mmol) y cloruro de acetilo (63 µl, 0,88 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 22-a en forma de un sólido de color blanco.

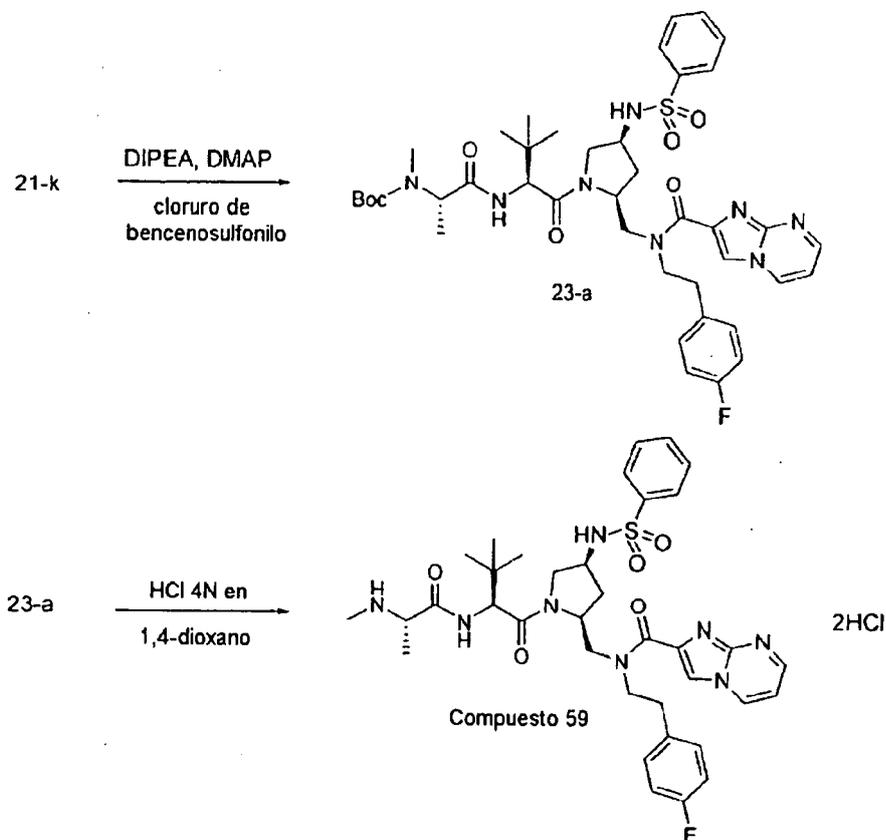
10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,0 ml) al intermedio 22-a (230 mg, 0,32 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 55·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 623,5

EJEMPLO DE REFERENCIA 19

15

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 59, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 23: Síntesis del compuesto 59



Etapa 1: A una solución del intermedio 21-k (420 mg, 0,61 mmol) en piridina (4,0 ml) enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente DIPEA (323 μ l, 1,85 mmol), DMAP (3,8 mg, 0,03 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (79 μ l, 0,61 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 23-a en forma de un sólido de color blanco.

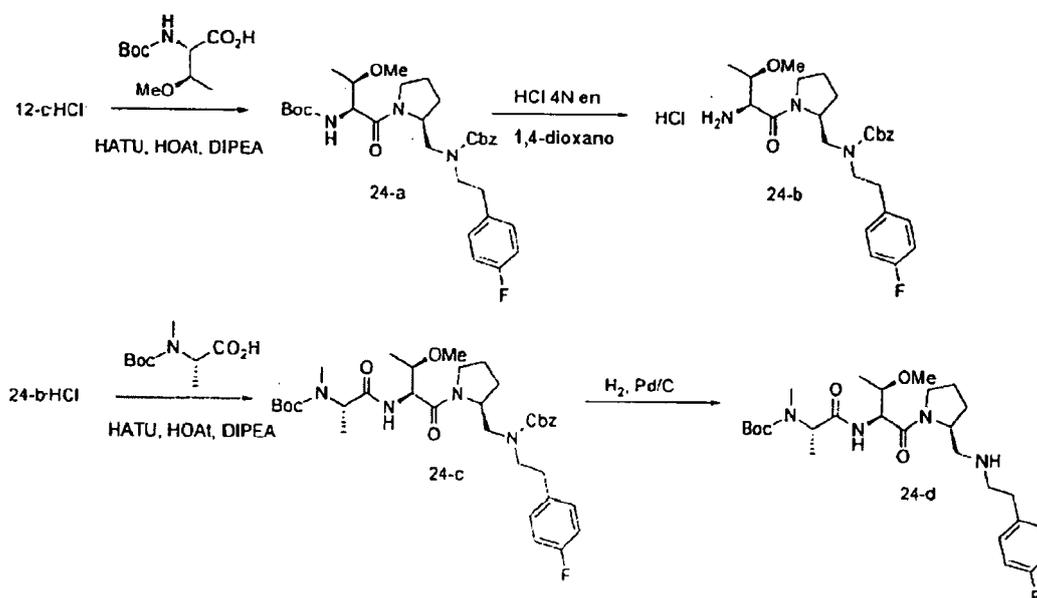
10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,0 ml) al intermedio 23-a (100 mg, 0,12 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituroó con éter dietílico para proporcionar el compuesto 59·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 721,5

EJEMPLO DE REFERENCIA 20

15

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 24-d, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 24: Síntesis del intermedio 24-d



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-c-HCl (13,7 g, 34,9 mmol) en DMF enfriada a -10 °C se le añadieron secuencialmente Boc-Thr(Me)-OH (8,1 g, 34,9 mmol), HATU (14,6 g, 38,4 mmol), HOAt (63,9 ml, 38,4 mmol) y 5 DIPEA (24,4 ml, 139,0 mmol) y después la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 24-a esperado en forma de una espuma de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (94,0 ml) al intermedio 24-a (10,8 g, 18,9 mmol) en acetato de etilo (10 ml) a 0 °C y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 24-b-HCl en forma de una espuma de color blanco. MS (m/z) M+1 = 472,5

15

Etapa 3: A una solución del intermedio 24-b-HCl (25,0 g, 49,2 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-NMe-Ala-OH (12,0 g, 59,0 mmol), HATU (26,2 g, 68,9 mmol), HOAt (12,3 ml, 7,38 mmol) y DIPEA (34,3 ml, 197 mmol) y después la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, 20 NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 24-c esperado en forma de una espuma de color blanco.

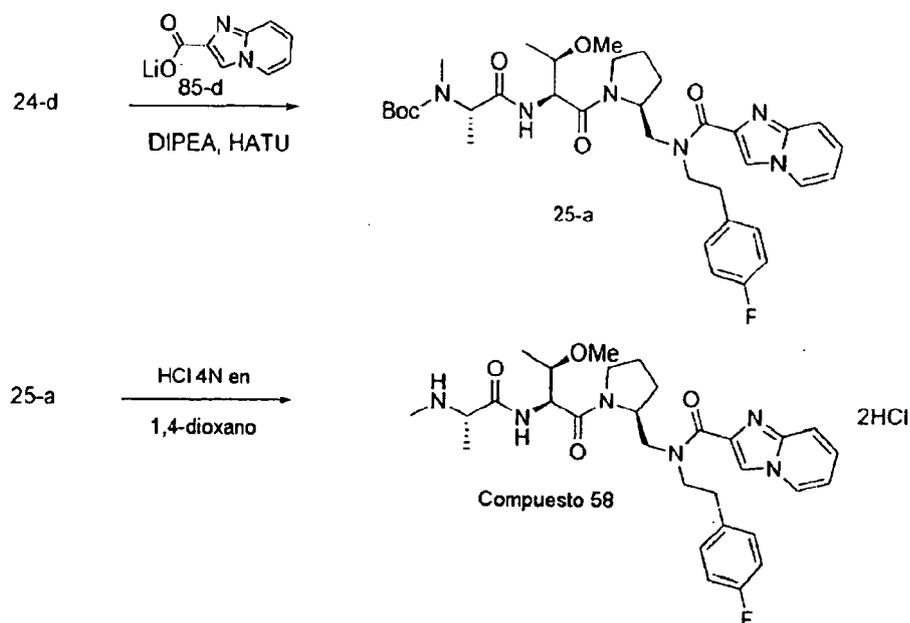
Etapa 4: A una solución del intermedio 24-c (15,88 g, 23,67 mmol) en MeOH (118 ml) en una atmósfera de N₂ se le 25 añadió Pd al 10 %/C (50 % p/p de contenido de agua) (3,53 g). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se agitó durante 5 horas. Después, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el intermedio 24-d en forma de un aceite incoloro. MS (m/z) M+1 = 537,5

EJEMPLO DE REFERENCIA 21

30

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 58, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 25: Síntesis del compuesto 58



Etapa 1: A una solución del intermedio 24-d (15,0 g, 28,7 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido imidazo [1,2-a]piridin-2-carboxílico (85-d) (5,79 g, 34,40 mmol), HATU (13,10 g, 34,40 mmol) y DIPEA (20,0 ml, 115,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 25-a en forma de una espuma de color blanco.

10

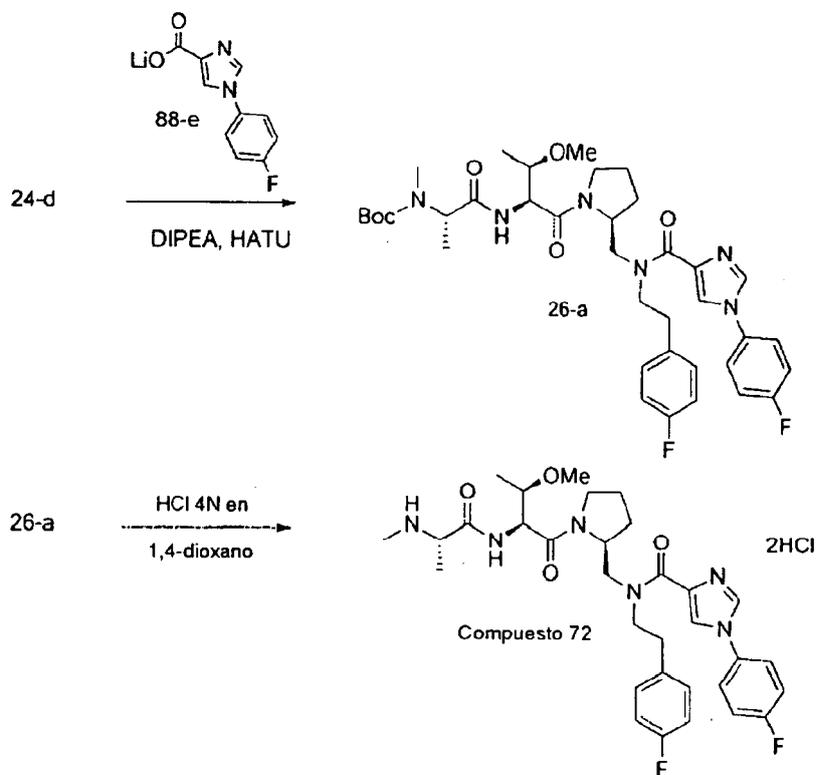
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (69,20 ml) al intermedio 25-a (12,30 g, 18,45 mmol) en acetato de etilo (9,20 ml) y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 58·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 567,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 22

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 72, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 26: Síntesis del compuesto 72



Etapa 1: A una solución del intermedio 24-d (400 mg, 0,76 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (88-e) (212 mg, 1,0 mmol), HATU (437 mg, 1,14 mmol) y DIPEA (400 µl, 2,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 26-a en forma de una espuma de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,30 ml) al intermedio 26-a (385 mg, 0,54 mmol) en acetato de etilo (0,5 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 72·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 611,5

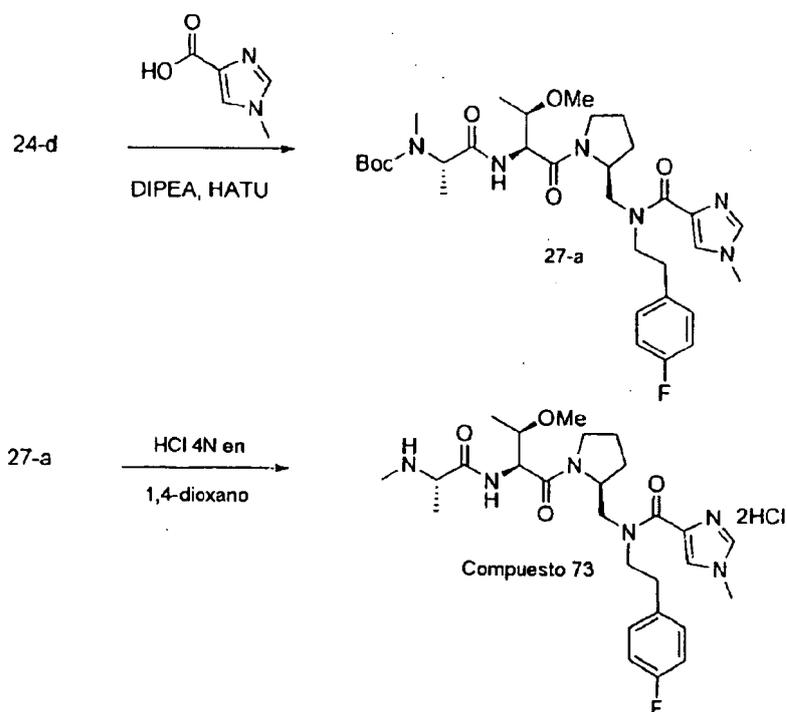
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 23

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 73, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 27: Síntesis del compuesto 73



Etapa 1: A una solución del intermedio 24-d (580 mg, 1,11 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (168 mg, 1,33 mmol), HATU (591 mg, 1,55 mmol) y DIPEA 5 (581 µl, 3,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 27-a en forma de una espuma de color blanco.

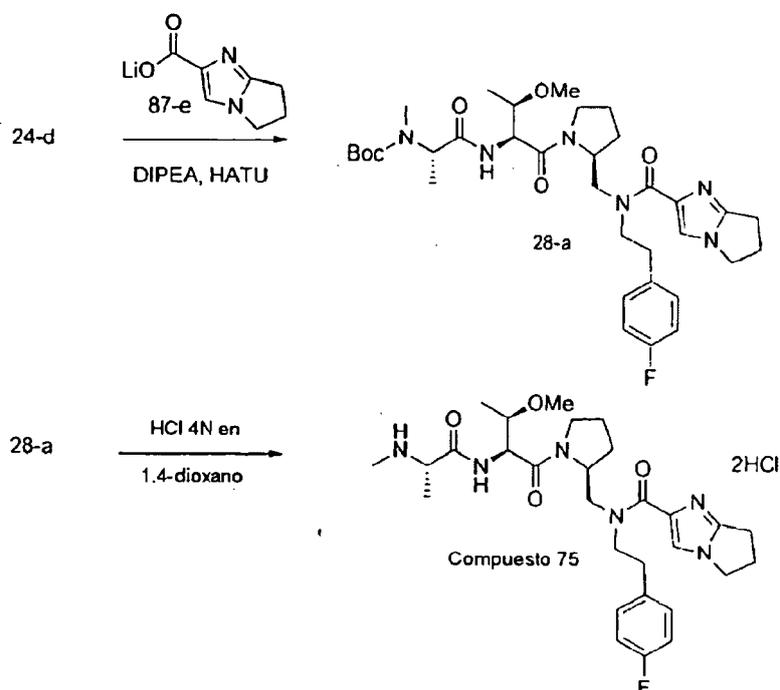
10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,0 ml) al intermedio 27-a (510 mg, 0,81 mmol) en acetato de etilo (0,5 ml) y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituroó con éter dietílico para proporcionar el compuesto 73·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 531,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 24

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 75, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 28: Síntesis del compuesto 75



Etapa 1: A una solución del intermedio 24-d (1,8 g, 3,44 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 6,7-dihidro-5-H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (87-e) (743 mg, 4,48 mmol), HATU (2,0 g, 5,51 mmol) y DIPEA (1,80 ml, 10,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 28-a en forma de una espuma de color blanco.

10

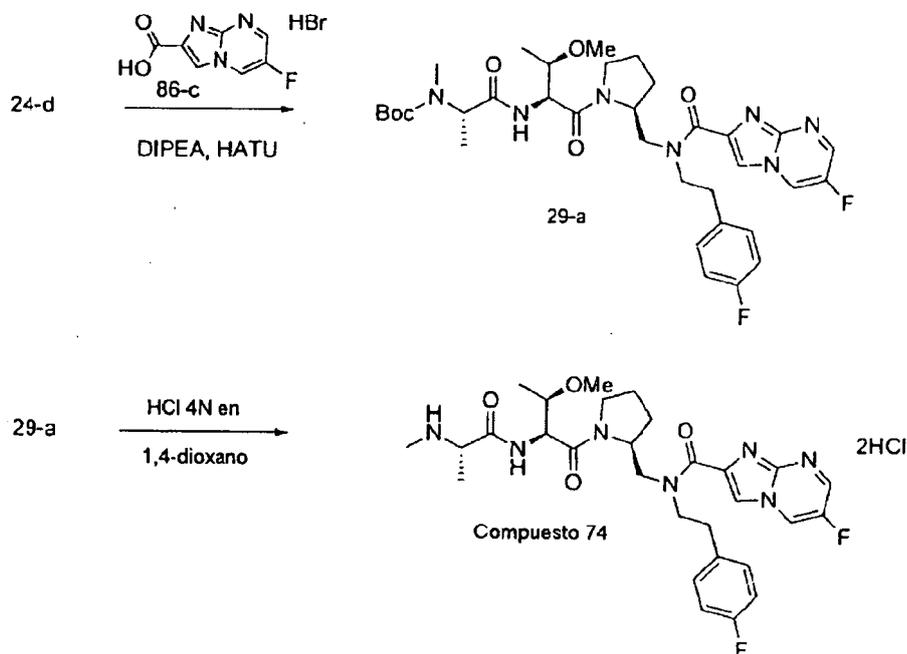
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (6,17 ml) al intermedio 28-a (1,62 g, 2,46 mmol) en acetato de etilo (1,0 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 75·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 557,4

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 25

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 74, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 29: Síntesis del compuesto 74



Etapa 1: A una solución del intermedio 24-d (956 mg, 1,82 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal HBr del ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (86-c) (575 mg, 2,19 mmol), HATU (1,04 g, 2,74 mmol) y DIPEA (958 µl, 5,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 29-a en forma de una espuma de color blanco.

10

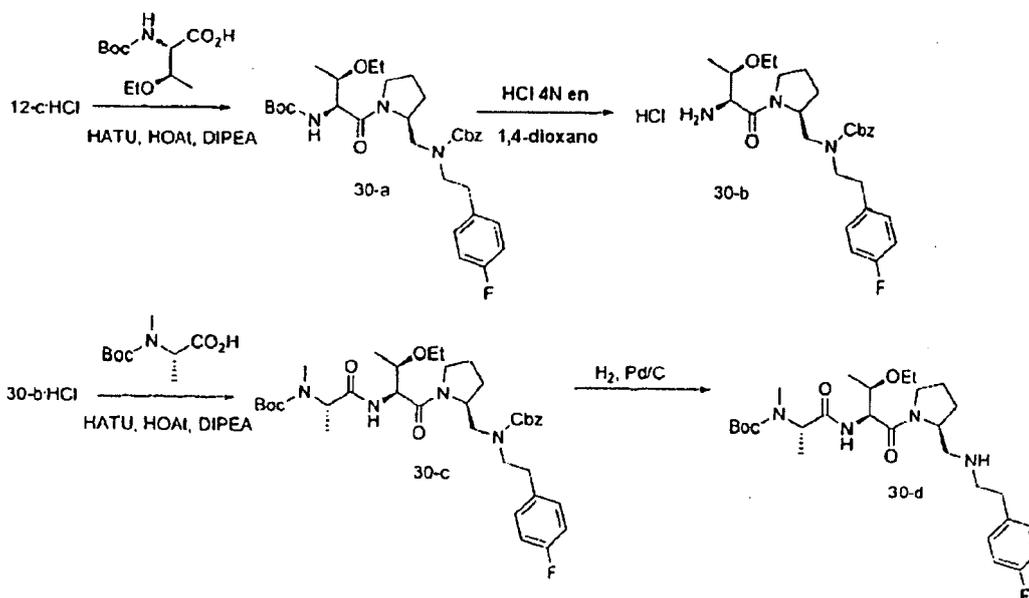
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,65 ml) al intermedio 29-a (1,0 g, 1,45 mmol) en acetato de etilo (1,0 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 74·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 586,4

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 26

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 30-d, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 30: Síntesis del intermedio 30-d

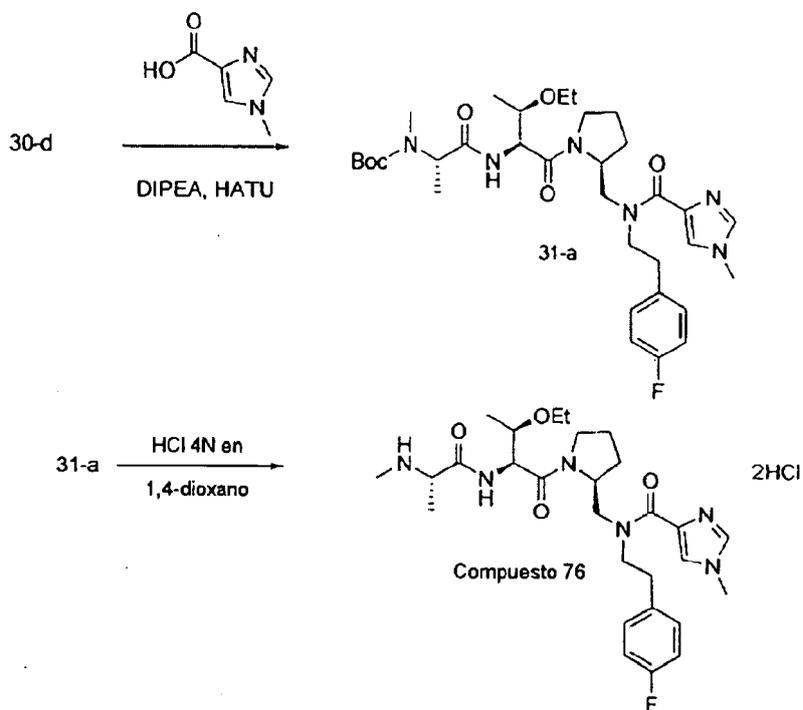


- Etapa 1:* A una solución del intermedio 12-c-HCl (13,7 g, 34,9 mmol) en DMF enfriada a -10 °C se le añadieron secuencialmente Boc-Thr(Et)-OH (8,1 g, 34,9 mmol), HATU (14,6 g, 38,4 mmol), HOAt (63,9 ml, 38,4 mmol) y DIPEA (24,4 ml, 139,0 mmol) y después la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 30-a esperado en forma de una espuma de color blanco.
- 10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (94,0 ml) al intermedio 30-a (10,8 g, 18,9 mmol) en acetato de etilo (10 ml) a 0 °C y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 30-b-HCl en forma de una espuma de color blanco. MS (m/z) M+1 = 486,5
- 15 *Etapa 3:* A una solución del intermedio 30-b-HCl (25,0 g, 49,2 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-NMe-Ala-OH (12,0 g, 59,0 mmol), HATU (26,2 g, 68,9 mmol), HOAt (12,3 ml, 7,38 mmol) y DIPEA (34,3 ml, 197 mmol) y después la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 30-c esperado en forma de una espuma de color blanco.
- 20 *Etapa 4:* A una solución del intermedio 30-c (15,88 g, 23,67 mmol) en MeOH (118 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió Pd al 10 %/C (50 % p/p de contenido de agua) (3,53 g). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se agitó durante 1 hora. Después, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 30-d en forma de un aceite incoloro. MS (m/z) M+1 = 537,5

EJEMPLO DE REFERENCIA 27

- 30 El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 76, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 31: Síntesis del compuesto 76



Etapa 1: A una solución del intermedio 30-d (2,0 g, 3,73 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (564 mg, 4,47 mmol), HATU (1,70 g, 4,47 mmol) y DIPEA 5 (2,60 ml, 14,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 31-a en forma de una espuma de color blanco.

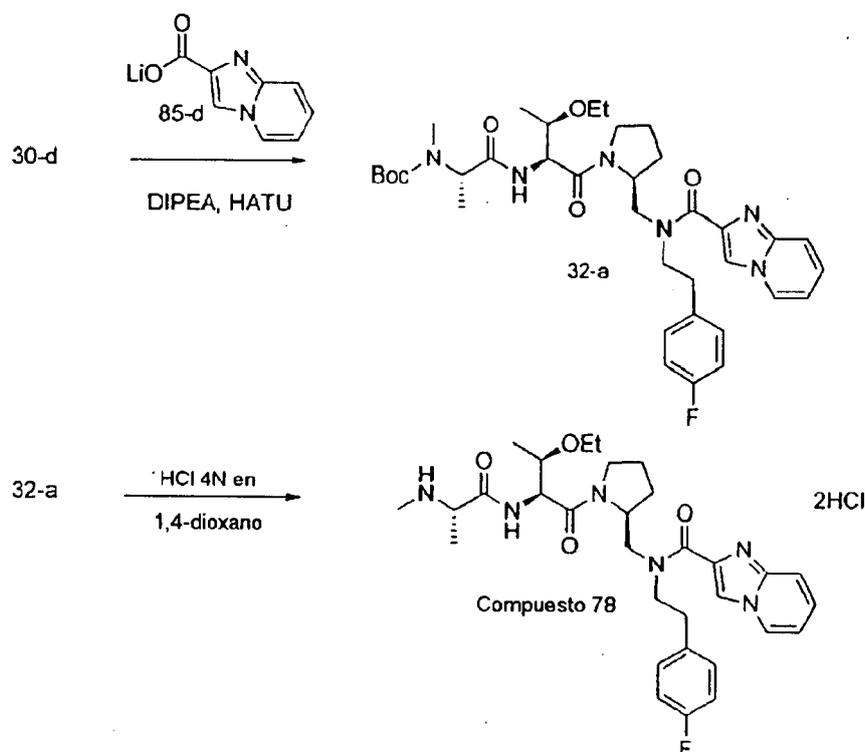
10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (11,05 ml) al intermedio 31-a (1,90 g, 2,95 mmol) y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 76·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 545,5

EJEMPLO DE REFERENCIA 28

15

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 78, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 32: Síntesis del compuesto 78



Etapa 1: A una solución del intermedio 30-d (2,0 g, 3,73 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido imidazo [1,2-a]piridin-2-carboxílico (85-d) (752 mg, 4,47 mmol), HATU (1,70 g, 4,47 mmol) y DIPEA (2,60 ml, 14,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 32-a en forma de una espuma de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (8,81 ml) al intermedio 32-a (1,60 g, 2,35 mmol) en acetato de etilo (0,783 ml) y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituroó con éter dietílico para proporcionar el compuesto 78·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 581,4

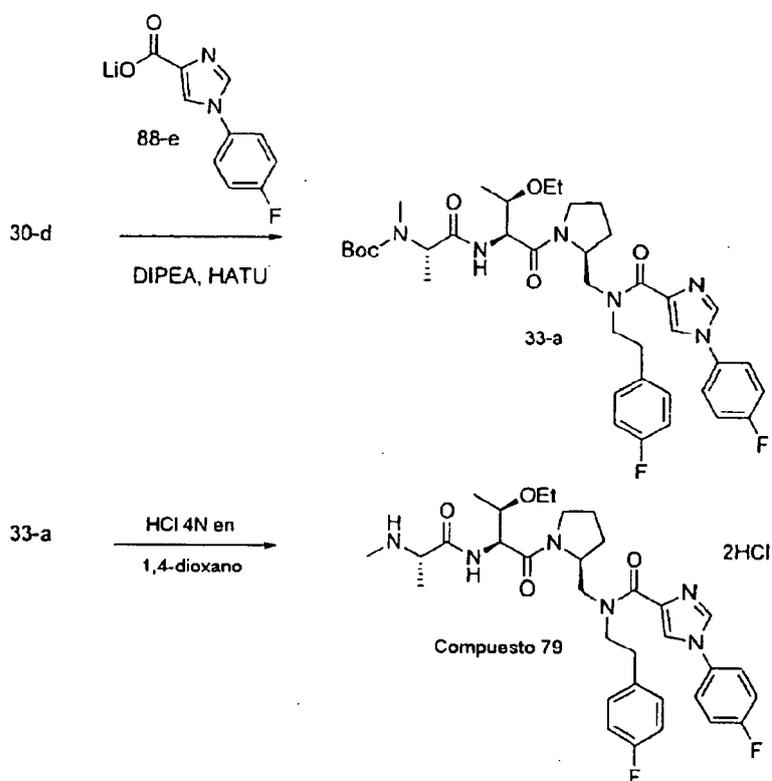
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 29

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 79, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 33: Síntesis del compuesto 79



Etapa 1: A una solución del intermedio 30-d (1,6 g, 2,98 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (88-e) (632 mg, 2,98 mmol), HATU 5 (1,36 g, 3,58 mmol) y DIPEA (2,10 l, 11,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 33-a en forma de una espuma de color blanco.

10

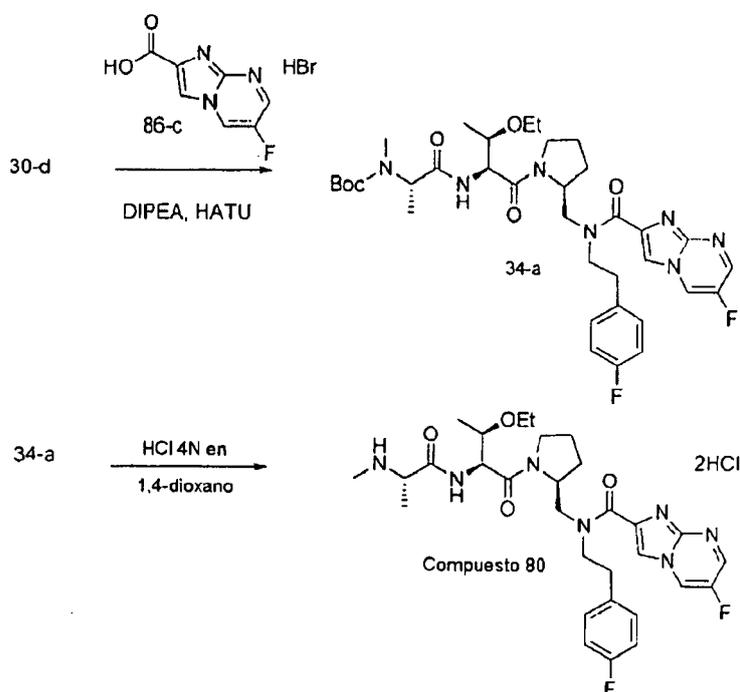
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (6,62 ml) al intermedio 33-a (1,28 g, 1,76 mmol) y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituroó con éter dietílico para proporcionar el compuesto 79·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 625,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 30

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 80, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 34: Síntesis del compuesto 80



Etapa 1: A una solución del intermedio 30-d (1,60 g, 2,98 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal HBr del ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (86-c) (937 mg, 3,58 mmol), HATU 5 (1,36 g, 3,58 mmol) y DIPEA (2,07 ml, 11,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 34-a en forma de una espuma de color blanco.

10

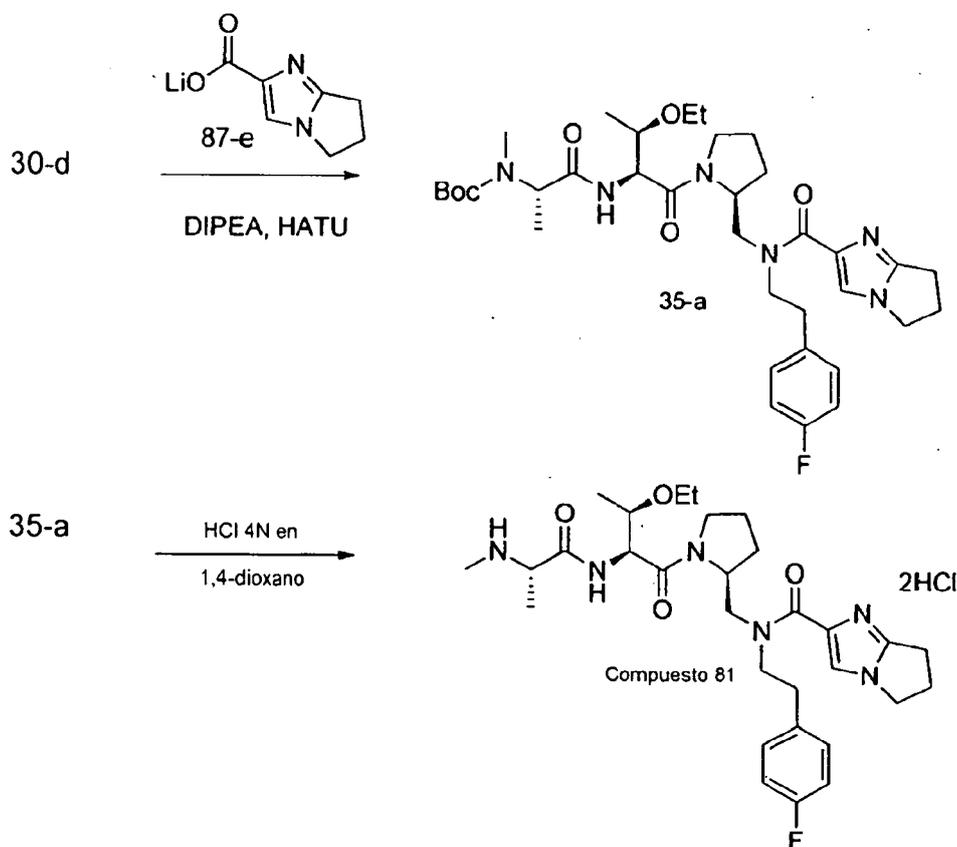
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (7,93 ml) al intermedio 34-a (1,48 g, 2,11 mmol) y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 80·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 600,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 31

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 81, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 35: Síntesis del compuesto 81



Etapa 1: A una solución del intermedio 30-d (1,6 g, 2,98 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 6,7-dihidro-5-H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (87-e) (566 mg, 3,58 mmol), HATU (1,36 g, 3,58 mmol) y DIPEA (2,0 ml, 11,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 35-a en forma de una espuma de color blanco.

10

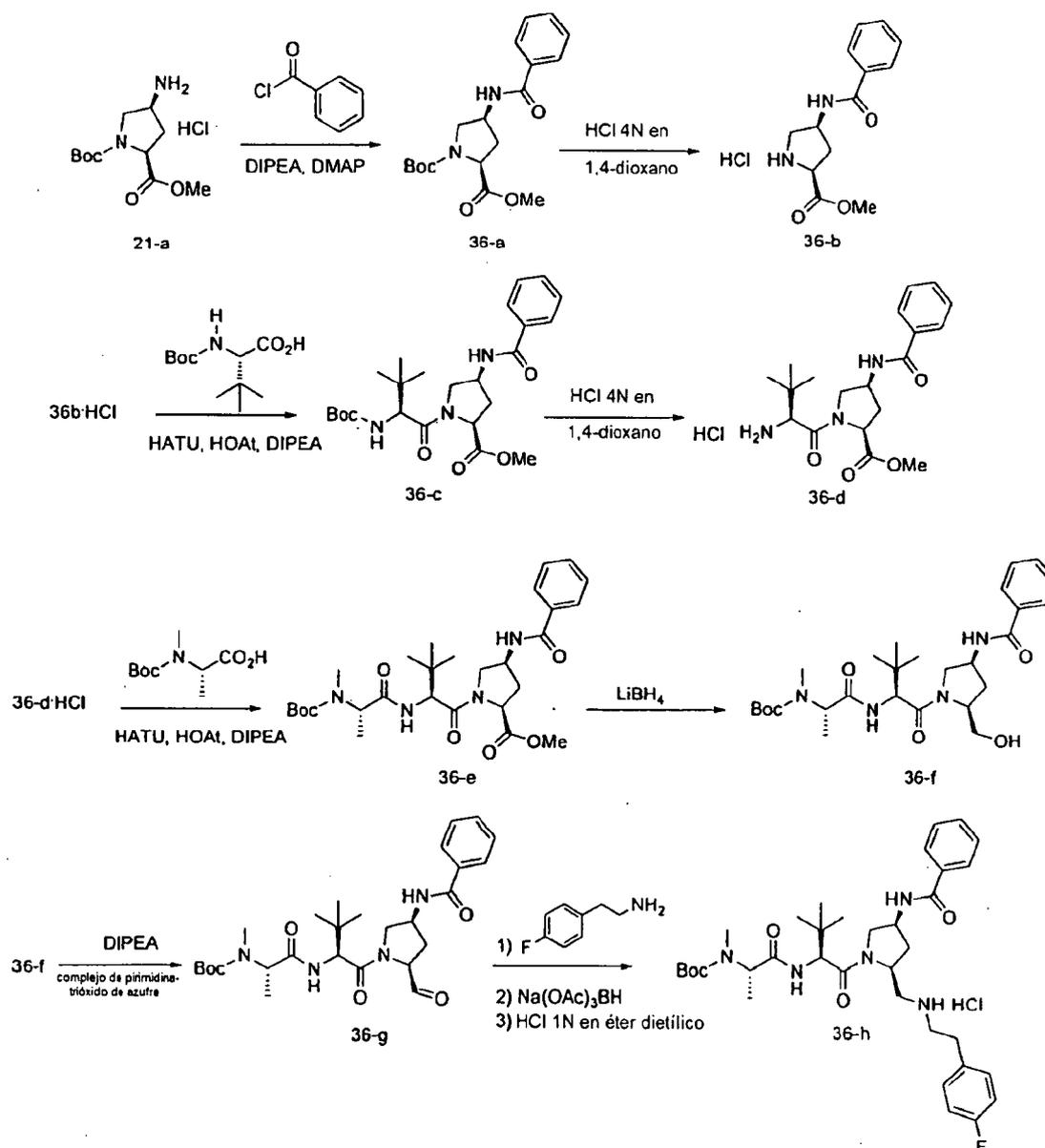
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (6,48 ml) al intermedio 35-a (1,45 g, 2,16 mmol) y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 81·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 571,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 32

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 36-h, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 36: Síntesis del intermedio 36-h



Etapa 1: A una solución del intermedio 21-a-HCl (15,0 g, 53,4 mmol) en diclorometano enfriado a 0 °C se le añadieron secuencialmente DIPEA (37,3 ml, 214,0 mmol), DMAP (326 mg, 2,67 mmol) y cloruro de benzoilo (6,82 ml, 58,8 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 36-a esperado en forma de un sólido de color blanco.

10 **Etapa 2:** Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (141,0 ml) al intermedio 36-a (19,6 g, 56,3 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 36-b-HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 249,2

15 **Etapa 3:** A una solución del intermedio 36-b-HCl (14,7 g, 51,6 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-tBu-Gly-OH (13,13 g, 56,8 mmol), HOAt (8,60 ml, 5,16 mmol), HATU (21,59 g, 56,8 mmol), y DIPEA (36,1 ml, 207,0 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron

cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 36-c esperado en forma de un aceite incoloro.

5

Etapa 4: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (130,0 ml) al intermedio 36-c (24,0 g, 52,0 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 36-d·HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 362,2

- 10 *Etapa 5:* A una solución del intermedio 36-d·HCl (10,73 g, 52,8 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-NMe-Ala-OH (10,73 g, 52,8 mmol), HOAt (8,80 ml, 5,28 mmol), HATU (22,07 g, 58,1 mmol), y DIPEA (36,9 ml, 211,0 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 36-e esperado en forma de una espuma de color blanco.

- 20 *Etapa 6:* A una solución del intermedio 36-e (29,0 g, 53,0 mmol) en THF enfriado a 0 °C se le añadió borohidruro de litio (2,42 g, 111,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 36-f en forma de una espuma de color blanco.

- 25 *Etapa 7:* A una solución del intermedio 36-f (25,8 g, 49,7 mmol) en DMSO (14,13 ml, 199,0 mmol) y diclorometano (200 ml) enfriada 0 °C se le añadieron DIPEA (30,3 ml, 174,0 mmol) y complejo de piridina trióxido de azufre (23,75 g, 149,0 mmol), después la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 36-g en forma de una espuma de color blanco.

30

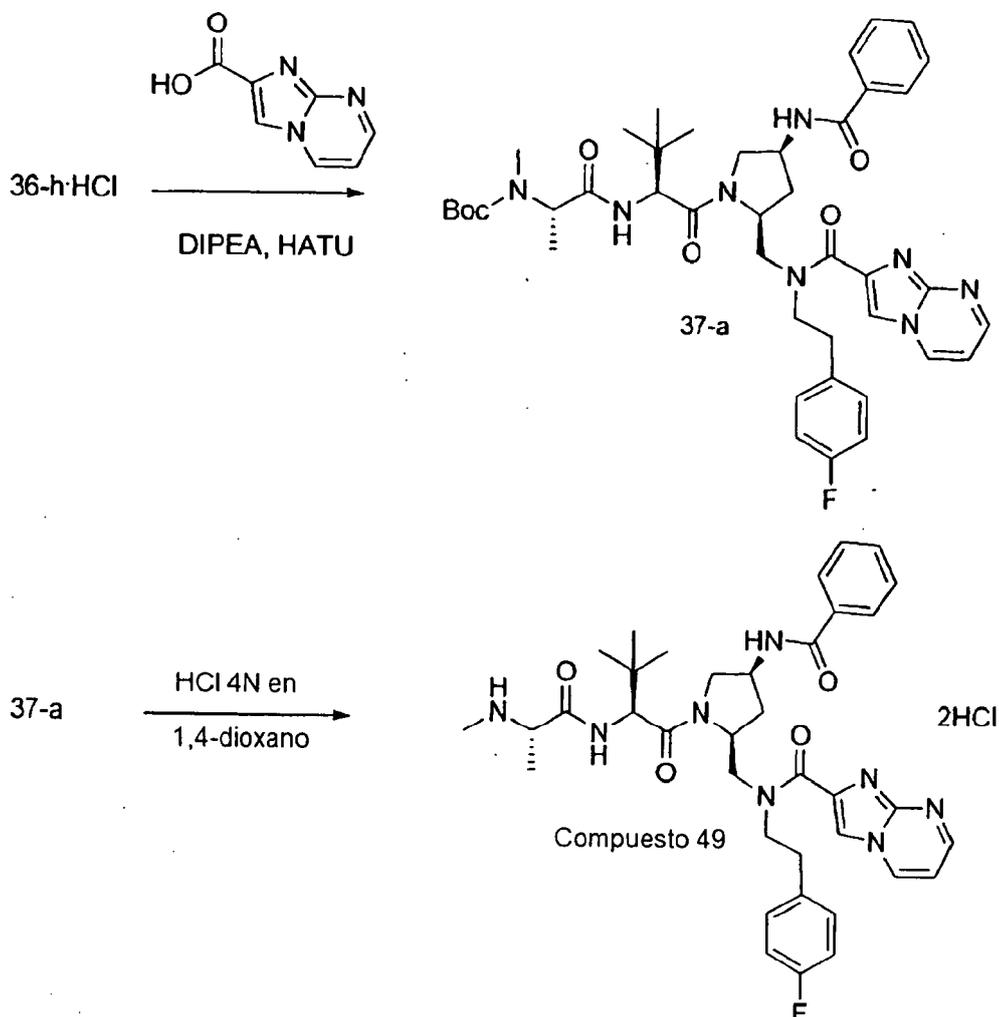
- Etapa 8:* A una solución del intermedio 36-g (25,7 g, 49,7 mmol) en diclorometano se le añadió 2-(4-fluorofenil)etanamina (6,21 ml, 47,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (21,14 g, 95,0 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado; la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 36-h en forma de una espuma de color blanco. A una solución del intermedio 36-h (27,4 g, 42,8 mmol) en éter dietílico (500 ml) se le añadió HCl 1 N en éter dietílico (52,1 ml, 52,1 mmol), se formó un precipitado y el intermedio 36-h·HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 640,6

40 EJEMPLO DE REFERENCIA 33

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 49, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

45

Esquema 37: Síntesis del compuesto 49



Etapa 1: A una solución del intermedio 36-h-HCl (2,0 g, 2,96 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (507 mg, 3,11 mmol), HATU (1,23 g, 3,25 mmol) y 5 DIPEA (2,06 ml, 11,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 37-a en forma de una espuma de color blanco.

10

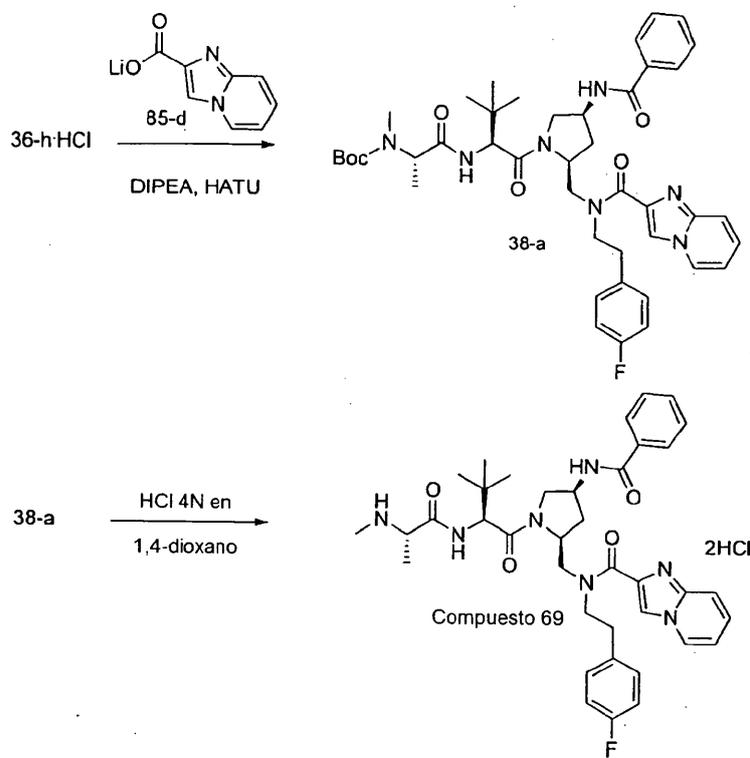
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,19 ml) al intermedio 37-a (1,0 g, 1,27 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 49·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 685,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 34

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 69, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 38: Síntesis del compuesto 69



Etapa 1: A una solución del intermedio 36-h-HCl (2,0 g, 2,96 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido imidazo [1,2-a]piridin-2-carboxílico (85-d) (525 mg, 3,11 mmol), HATU (1,23 g, 3,25 mmol) y DIPEA (2,06 ml, 11,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 38-a en forma de una espuma de color blanco.

10

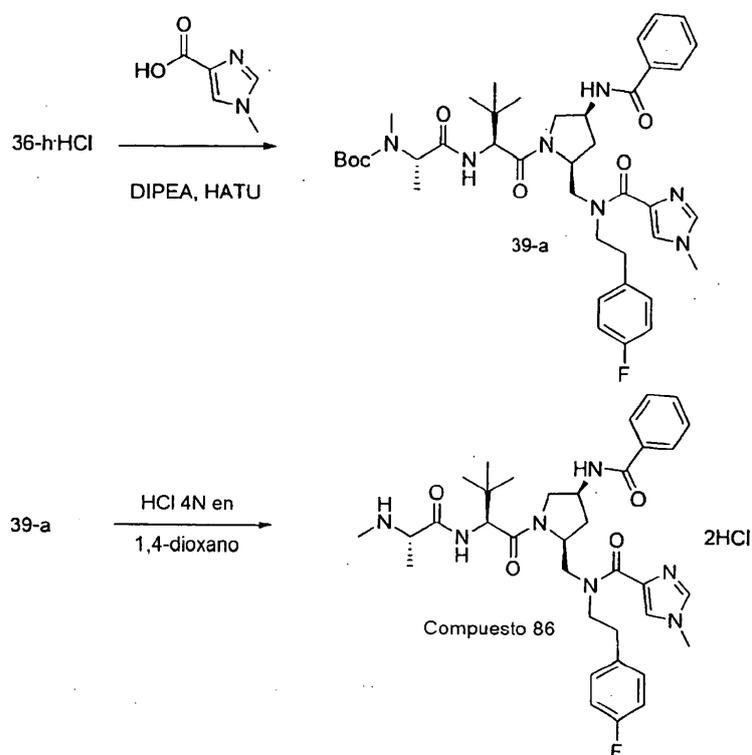
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,19 ml) al intermedio 38-a (1,24 g, 1,58 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 69·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 684,4

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 35

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 86, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 39: Síntesis del compuesto 86



Etapa 1: A una solución del intermedio 36-h-HCl (2,0 g, 2,96 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (448 mg, 3,55 mmol), HATU (1,23 g, 3,25 mmol) y DIPEA (2,06 ml, 11,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 39-a en forma de una espuma de color blanco.

10

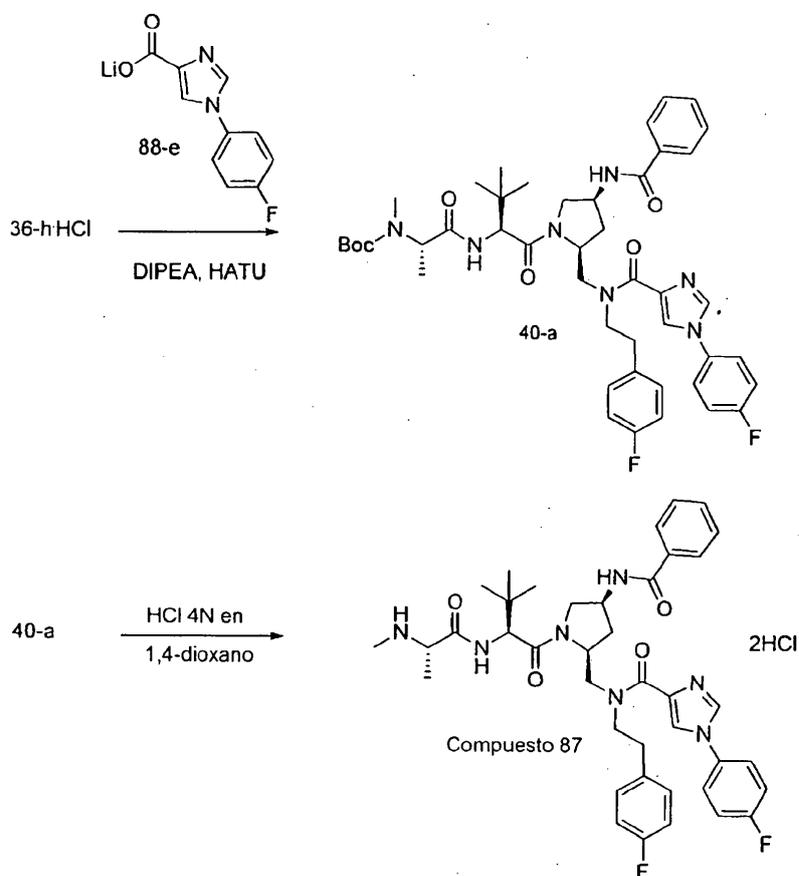
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (4,68 ml) al intermedio 39-a (1,40 g, 1,87 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 86·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 648,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 36

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 87, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 40: Síntesis del compuesto 87



Etapa 1: A una solución del intermedio 36-h HCl (2,0 g, 2,96 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (88-e) (662 mg, 3,11 mmol), HATU (1,23 g, 3,25 mmol) y DIPEA (2,06 ml, 11,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 40-a en forma de una espuma de color blanco.

10

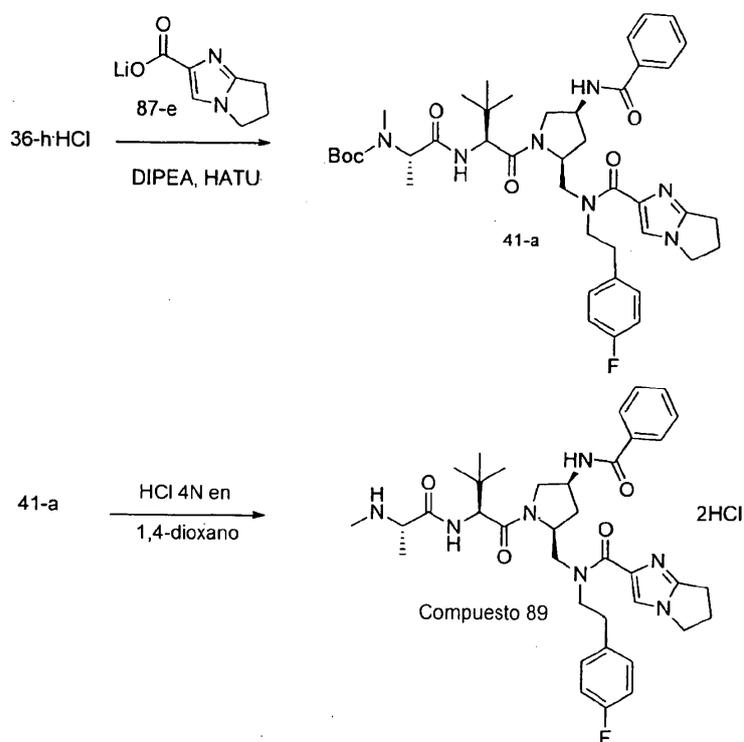
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5,92 ml) al intermedio 40-a (1,40 g, 1,87 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 87·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 728,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 37

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 89, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 41: Síntesis del compuesto 89



Etapa 1: A una solución del intermedio 36-h-HCl (2,0 g, 2,96 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 6,7-dihidro-5-H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (87-e) (589 mg, 3,55 mmol), HATU (1,23 g, 3,25 mmol) y DIPEA (2,06 ml, 11,83 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 41-a en forma de una espuma de color blanco.

5

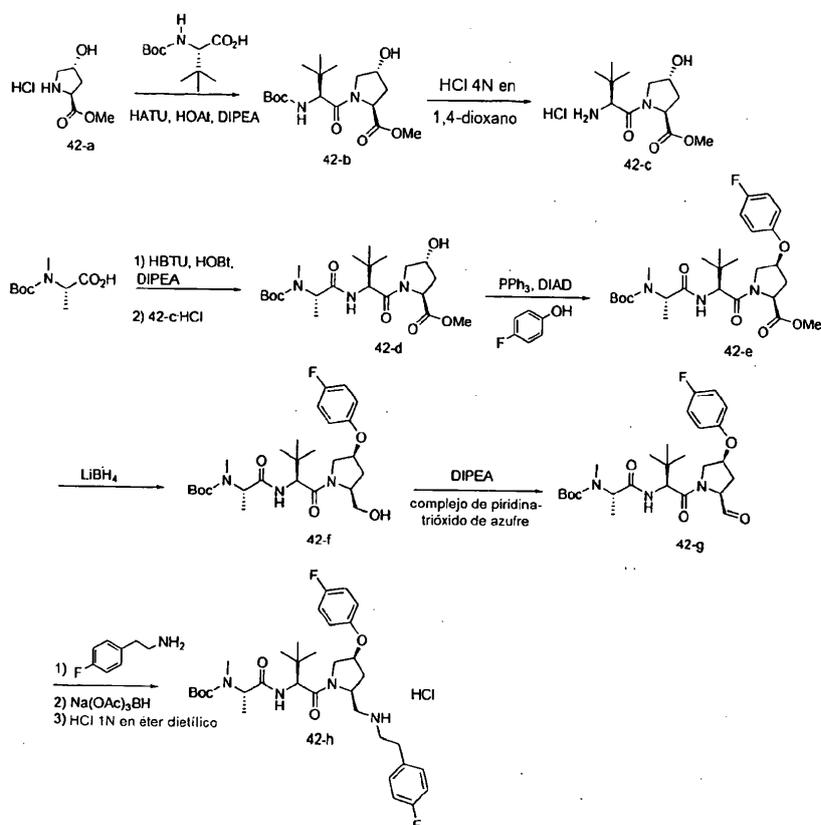
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,29 ml) al intermedio 41-a (1,02 g, 1,32 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 89·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 674,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 38

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 42-h, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 42: Síntesis del intermedio 42-h



Etapa 1: A una solución de sal HCl de 4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de (2S, 4R)-metilo 42-a (4,0 g, 22,02 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-tBu-Gly-OH (6,11 g, 26,4 mmol), HOAt (5,51 ml, 3,30 mmol), HATU (10,89 g, 28,6 mmol), y DIPEA (15,39 ml, 88,0 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 42-b esperado en forma de un sólido de color beige.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (80 ml) al intermedio 42-b (7,89 g, 22,0 mmol) y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 42-c-HCl en forma de una espuma de color blanco. MS (m/z) M+1 = 259,1

Etapa 3: A una solución de Boc-NMe-Ala-OH (7,16 g, 35,2 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente HOBt (5,73 g, 37,4 mmol), HBTU (14,19 g, 37,4 mmol), y DIPEA (19,23 ml, 40,0 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió el intermedio 42-c (6,49 g, 25,1 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 42-d esperado en forma de un sólido de color blanco.

20

Etapa 4: A una solución del intermedio 42-d (2,32 g, 5,23 mmol), 4-fluorofenol (704 mg, 6,28 mmol) y trifetilfosfina (1,92 g, 7,32 mmol) en THF se le añadió gota a gota DIAD (1,42 ml, 7,32 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron éter dietílico y hexano, se formó un precipitado y se retiró por filtración óxido de trifetilfosfina. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 42-e esperado en forma de un aceite incoloro.

25

Etapa 5: A una solución del intermedio 42-e (4,6 g, 8,56 mmol) en THF enfriado a 0 °C se le añadió borohidruro de

litio (559 mg, 25,7 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 42-f en forma de un aceite incoloro.

5

Etapa 6: A una solución del intermedio 42-f (4,2 g, 8,24 mmol) en DMSO (2,33 ml, 33,0 mmol) y diclorometano (80 ml) enfriado a 0 °C se le añadieron DIPEA (5,04 ml, 28,8 mmol) y complejo de piridina trióxido de azufre (3,94 g, 24,72 mmol), después la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 42-g en forma de un sólido de color beige.

Etapa 7: A una solución del intermedio 42-g (3,8 g, 7,49 mmol) en diclorometano se le añadió 2-(4-fluorofenil)etanamina (935 µl, 7,13 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (3,18 g, 14,26 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado; la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 42-g en forma de un aceite de color amarillo. A una solución del intermedio 42-g en éter dietílico (100 ml) se le añadió HCl 1 N en éter dietílico (7,84 ml, 7,84 mmol), se formó un precipitado y el intermedio 42-h·HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color beige. MS (m/z) M+1 = 631,5

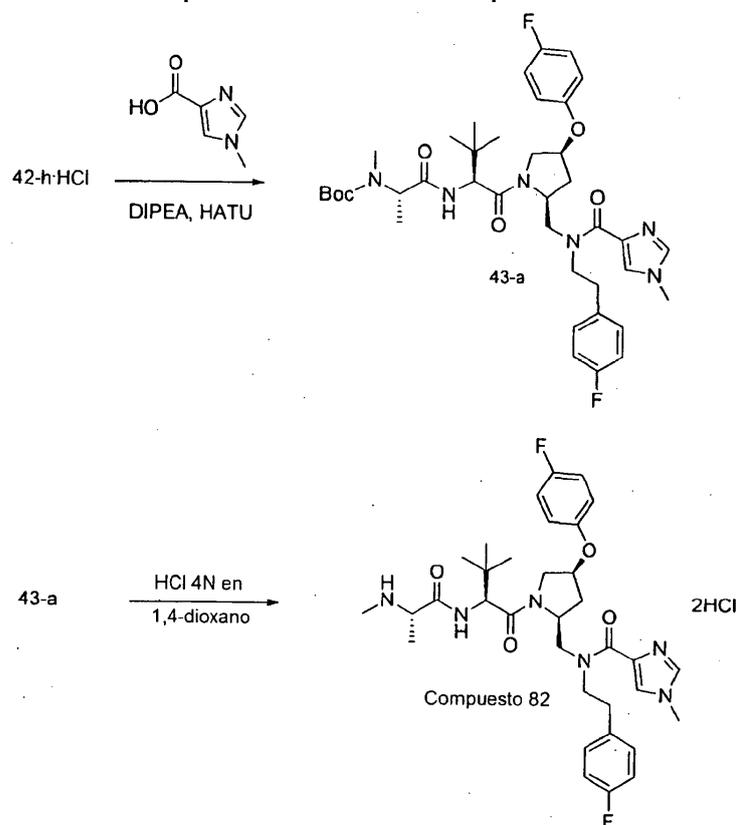
20

EJEMPLO DE REFERENCIA 39

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 82, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

25

Esquema 43: Síntesis del compuesto 82



Etapa 1: A una solución del intermedio 42-h·HCl (1,50 g, 2,24 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron

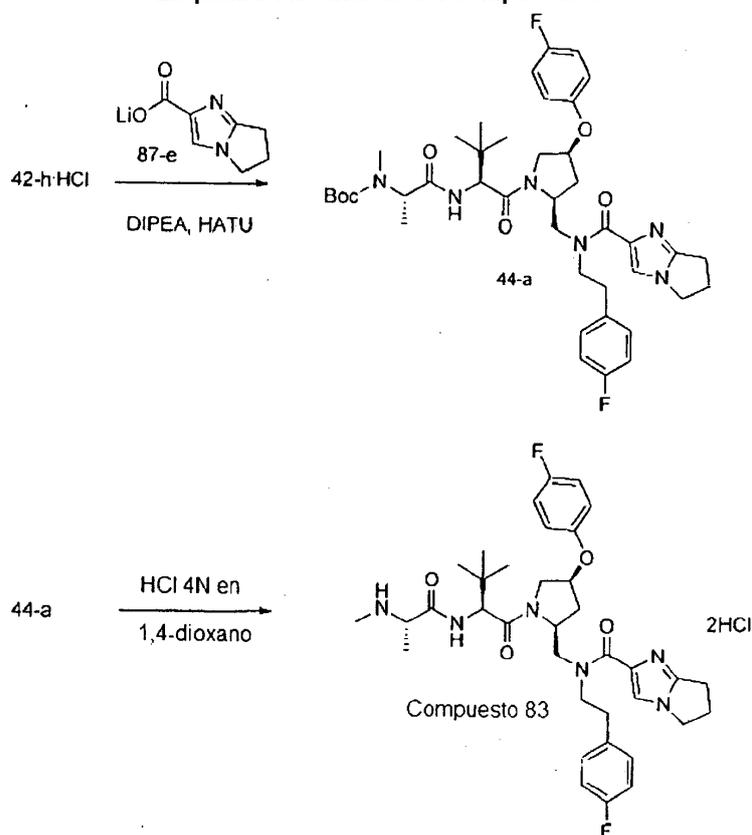
secuencialmente ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (397 mg, 3,15 mmol), HATU (1,19 g, 3,15 mmol) y DIPEA (1,57 ml, 8,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 43-a en forma de una espuma de color blanco.

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (4,50 ml) al intermedio 43-a (1,10 g, 1,48 mmol) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 82·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 639,5

EJEMPLO DE REFERENCIA 40

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 83, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 44: Síntesis del compuesto 83



20 *Etapa 1:* A una solución del intermedio 42-h-HCl (1,40 g, 2,01 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 6,7-dihidro-5-H-pirrol[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (87-e) (447 mg, 2,94 mmol), HATU (1,12 g, 2,94 mmol) y DIPEA (1,46 ml, 8,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 44-a en forma de una espuma de color blanco.

25

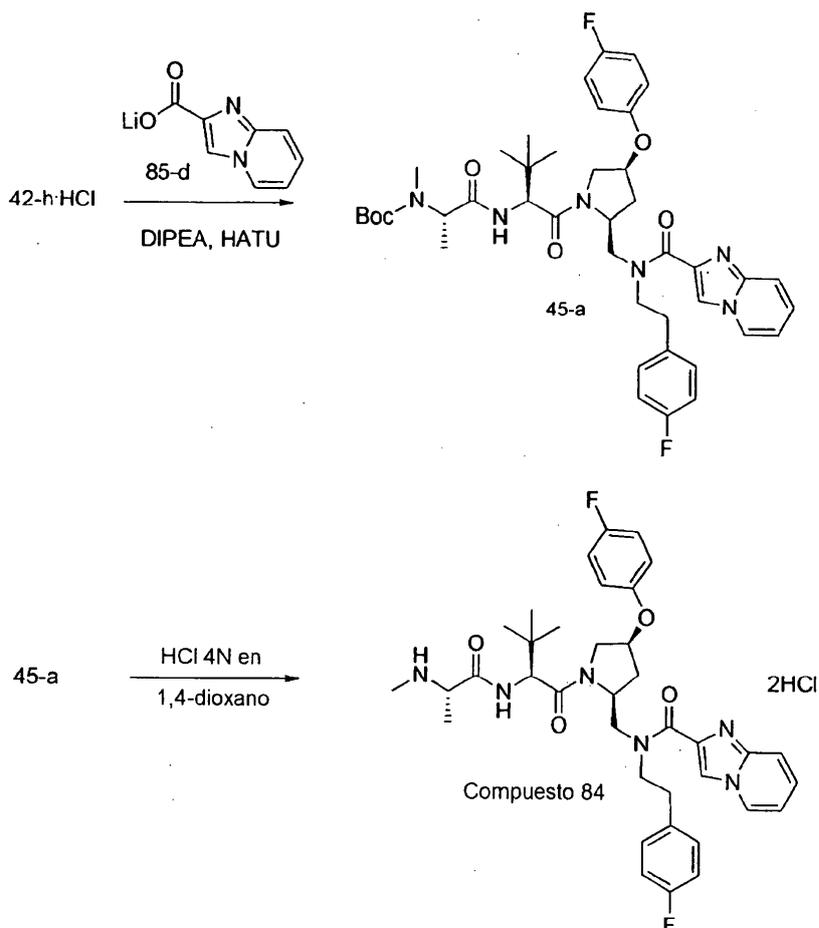
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (6,69 ml) al intermedio 44-a (1,02 g, 1,33 mmol) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para

proporcionar el compuesto 83-2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 665,5

EJEMPLO DE REFERENCIA 41

5 El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 84, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 45: Síntesis del compuesto 84



10

Etapa 1: A una solución del intermedio 42-h-HCl (2,0 g, 2,96 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido imidazo [1,2-a]piridin-2-carboxílico (85-d) (494 mg, 2,94 mmol), HATU (1,11 g, 2,94 mmol) y DIPEA (1,46 ml, 8,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 45-a en forma de una espuma de color blanco.

15

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5,97 ml) al intermedio 45-a (926 mg, 1,19 mmol) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituroó con éter dietílico para proporcionar el compuesto 84-2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 675,5

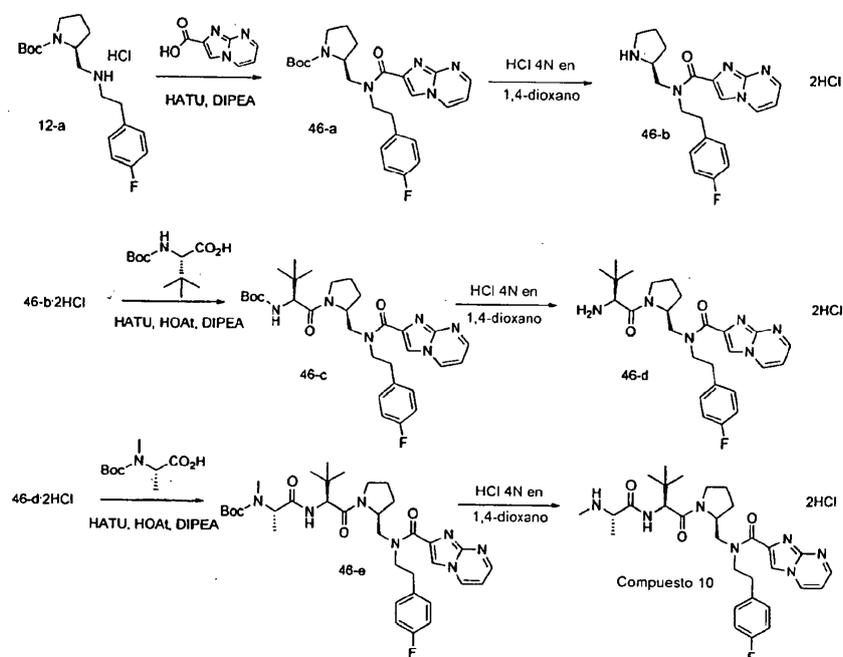
20

EJEMPLO DE REFERENCIA 42

25 El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 10, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del

mismo.

Esquema 46: Síntesis del compuesto 10



5

Etapa 1: A una solución del intermedio 12-a-HCl (25,0 g, 69,7 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron gota a gota secuencialmente ácido imidazo [1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (13,64 g, 84,0 mmol), HATU (34,4 g, 91,0 mmol) y DIPEA (48,5 ml, 279,0 mmol) durante un periodo de 45 minutos y después la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 46-a en forma de una espuma de color beige.

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (171 ml) al intermedio 46-a (32,0 g, 68,4 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se añadió éter dietílico y el intermedio 46-b·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 368,3

Etapa 3: A una solución del intermedio 46-b·2HCl (25,0 g, 56,8 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron gota a gota secuencialmente Boc-tBu-gly-OH (14,44 g, 62,5 mmol), HATU (28,1 g, 73,8 mmol), HOAt (14,19 ml, 8,52 mmol) y DIPEA (39,6 ml, 227,0 mmol) durante un periodo de 30 minutos y después la reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 46-c esperado en forma de una espuma de color blanco.

25

Etapa 4: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (62,4 ml) al intermedio 46-c (14,5 g, 24,97 mmol) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico y el intermedio 46-d·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 481,5

Etapa 5: A una solución del intermedio 46-d·2HCl (13,8 g, 26,7 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron gota a gota secuencialmente Boc-NMe-Ala-OH (5,97 g, 29,4 mmol), HATU (13,19 g, 34,7 mmol), HOAt (6,67 ml, 4,0 mmol) y DIPEA (18,6 ml, 107,0 mmol) durante un periodo de 30 minutos y después la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 46-e

35

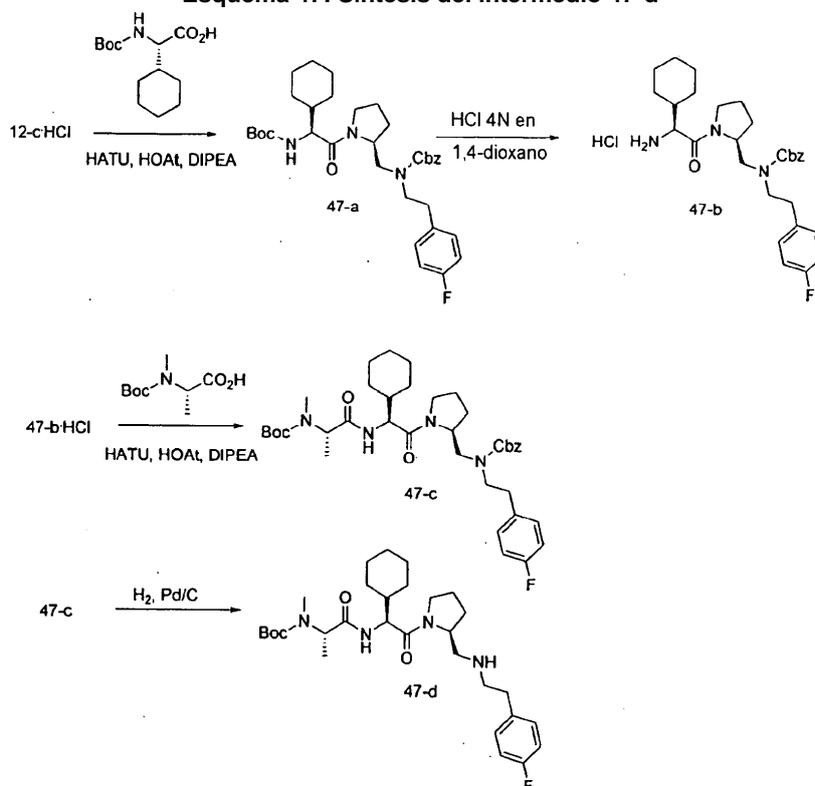
esperado en forma de una espuma de color blanco.

Etapa 6: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (58,2 ml) al intermedio 46-e (15,5 g, 23,28 mmol) en acetato de etilo (5 ml) y la solución se agitó durante 1,5 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico y el compuesto 10·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 566,5

EJEMPLO DE REFERENCIA 43

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 47-d, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 47: Síntesis del intermedio 47-d



15 *Etapa 1:* A una solución del intermedio 12-c-HCl (29,57 g, 75,0 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-Chg-OH (22,27 g, 87,0 mmol), HATU (42,9 g, 113,0 mmol), HOAt (18,82 ml, 11,29 mmol) y DIPEA (41,4 ml, 226,0 mmol) durante un periodo de 30 minutos y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 47-a esperado en forma de una espuma de color blanco.

25 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (188 ml) al intermedio 47-a (44,7 g, 75,0 mmol) en acetato de etilo (10 ml) a 0 °C y la solución se agitó durante 4 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el intermedio 47-b-HCl en forma de una espuma de color blanco. MS (m/z) M+1 = 596,4

30 *Etapa 3:* A una solución del intermedio 47-b-HCl (25,8 g, 48,50 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron gota a gota secuencialmente Boc-NMe-Ala-OH (11,33 g, 55,8 mmol), HATU (25,8 g, 67,9 mmol), HOAt (8,08 ml, 4,85 mmol) y DIPEA (33,8 ml, 194,0 mmol) durante un periodo de 30 minutos y después la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con

cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 47-c esperado en forma de una espuma de color blanco.

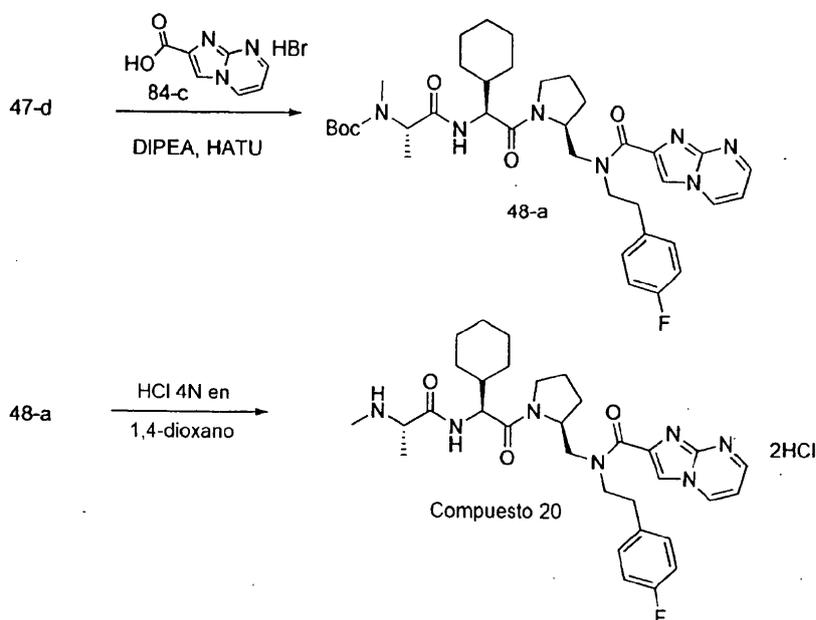
- 5 *Etapa 4:* A una solución del intermedio 47-c (23,7 g, 34,8 mmol) en MeOH (100 ml) en una atmósfera de N₂ se le añadió Pd al 10 %/C (50 % p/p de contenido de agua) (7,4 g). La mezcla de reacción se purgó con H₂ y se agitó durante 2 horas. Después, la reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 47-d en forma de una espuma de color blanco. MS (m/z) M+1 = 547,4

10 EJEMPLO DE REFERENCIA 44

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 20, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

15

Esquema 48: Síntesis del compuesto 20



- 20 *Etapa 1:* A una solución del intermedio 47-d (17,9 g, 32,7 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente sal HBr del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (84-c) (9,59 g, 39,3 mmol), HATU (18,67 g, 49,1 mmol) y DIPEA (17,11 ml, 98,0 mmol) durante un periodo de 30 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 48-a en forma de una espuma de color blanco.

25

- Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (44,5 ml) al intermedio 48-a (12,32 g, 17,81 mmol) en acetato de etilo (10 ml) a 0 °C y la solución se agitó durante 4 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 20·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 592,4

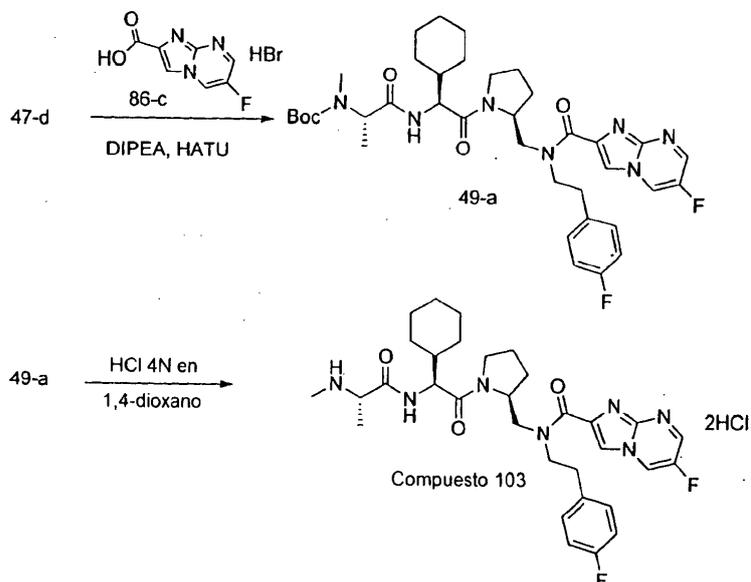
30

EJEMPLO DE REFERENCIA 45

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 103, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

35

Esquema 49: Síntesis del compuesto 103



Etapa 1: A una solución del intermedio 47-d (500 mg, 0,91 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal HBr del ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (86-c) (276 mg, 1,05 mmol), HATU 5 (522 mg, 1,37 mmol) y DIPEA (478 μ l, 2,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 49-a en forma de una espuma de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (882 μ l) al intermedio 49-a (250 mg, 0,35 mmol) en acetato de etilo (500 μ l) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 103·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 610,3

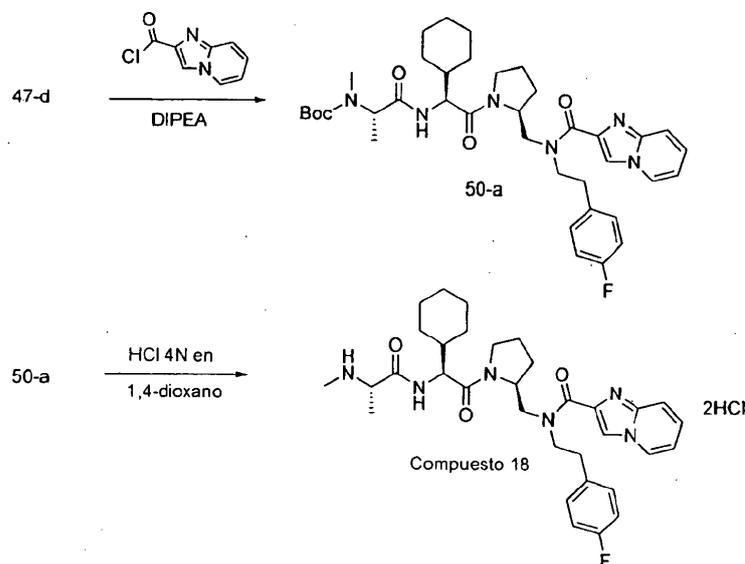
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 46

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 18, que es un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 50: Síntesis del compuesto 18



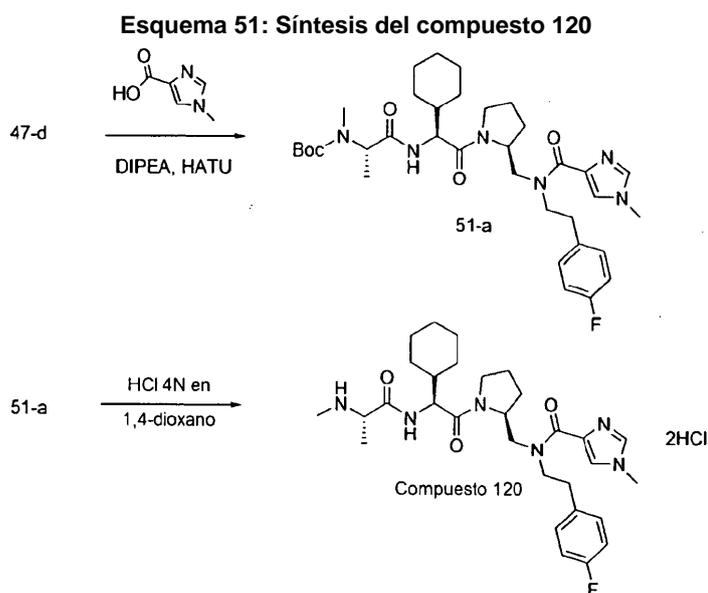
Etapa 1: A una solución del intermedio 47-d (303 mg, 0,55 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente DIPEA (483 μ l, 2,77 mmol) y cloruro de imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carbonilo (250 mg, 1,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 50-a en forma de una espuma de color blanco.

10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,85 ml) al intermedio 50-a (366 mg, 0,53 mmol) en metanol (200 μ l) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 18·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 591,4

EJEMPLO DE REFERENCIA 47

15

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 120, que es un compuesto de Fórmula 1



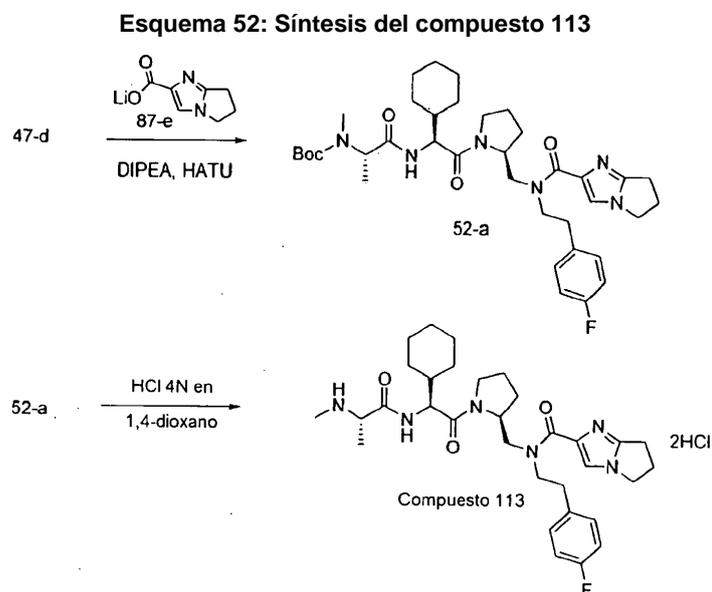
Etapa 1: A una solución del intermedio 47-d (500 mg, 0,91 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (138 mg, 1,09 mmol), HATU (522 mg, 1,37 mmol) y DIPEA (478 µl, 2,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 51-a en forma de una espuma de color blanco.

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (918 µl) al intermedio 51-a (240 mg, 0,37 mmol) en acetato de etilo (500 µl) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 120·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 555,3

EJEMPLO DE REFERENCIA 48

15

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 113, que es un compuesto de Fórmula 1



20

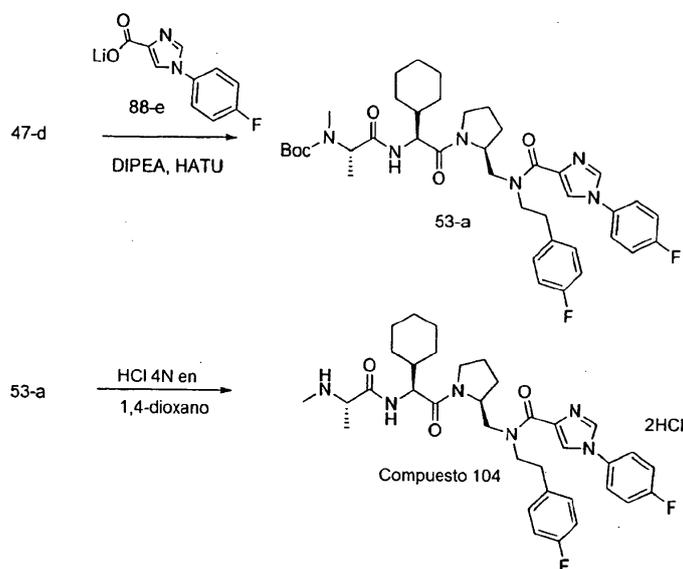
Etapa 1: A una solución del intermedio 47-d (500 mg, 0,91 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 6,7-dihidro-5-H-pirrolol[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (87-e) (152 mg, 915 mmol), HATU (522 g, 1,37 mmol) y DIPEA (478 µl, 2,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 52-a en forma de una espuma de color blanco.

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,37 ml) al intermedio 52-a (373 mg, 0,54 mmol) en acetato de etilo (500 µl) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 113·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 581,3

EJEMPLO DE REFERENCIA 49

35 El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 104, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 53: Síntesis del compuesto 104



Etapa 1: A una solución del intermedio 47-d (500 mg, 0,91 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (88-e) (224 mg, 1,05 mmol), HATU 5 (522 mg, 1,37 mmol) y DIPEA (478 μ l, 2,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 53-a en forma de una espuma de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (886 μ l) al intermedio 53-a (260 mg, 0,35 mmol) en acetato de etilo (0,5 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituroó con éter dietílico para proporcionar el compuesto 104·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 635,3

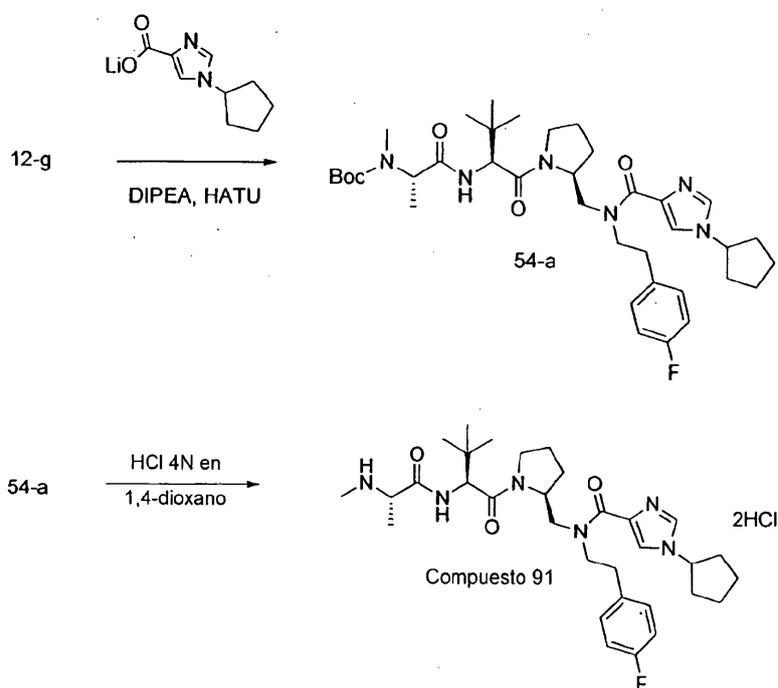
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 50

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 91, que es un compuesto de Fórmula 1

20

Esquema 54: Síntesis del compuesto 91



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (1,50 g, 2,88 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del 1-ciclopentil-1H-imidazol-4-carboxílico ácido (831 mg, 4,47 mmol), HATU (1,31 g, 3,46 mmol) y DIPEA (2,0 ml, 11,52 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 54-a en forma de una espuma de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (8,79 ml) al intermedio 54-a (1,20 g, 1,75 mmol) en acetato de etilo (500 µl) y la solución se agitó durante 1,5 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 91·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 583,5

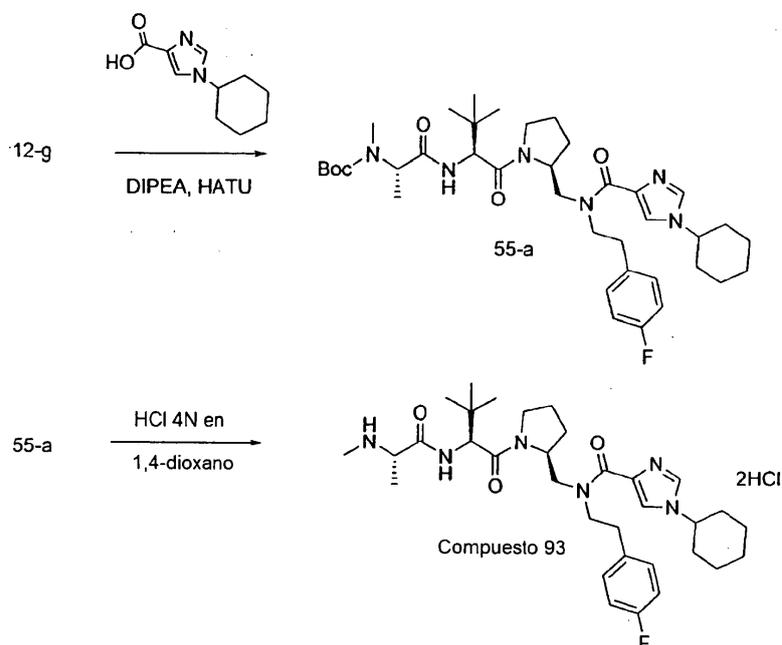
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 51

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 93, que es un compuesto de Fórmula 1

20

Esquema 55: Síntesis del compuesto 93



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (1,40 g, 2,69 mmol) en DMF, enfrida a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido 1-ciclohexil-1H-imidazol-4-carboxílico (783 mg, 4,03 mmol), HATU (1,23 g, 3,23 mmol) y 5 DIPEA (1,87 ml, 10,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 55-a en forma de una espuma de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5,17 ml) al intermedio 55-a (960 mg, 1,37 mmol) en acetato de etilo (1,0 ml) y la solución se agitó durante 1,5 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 93·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 597,4

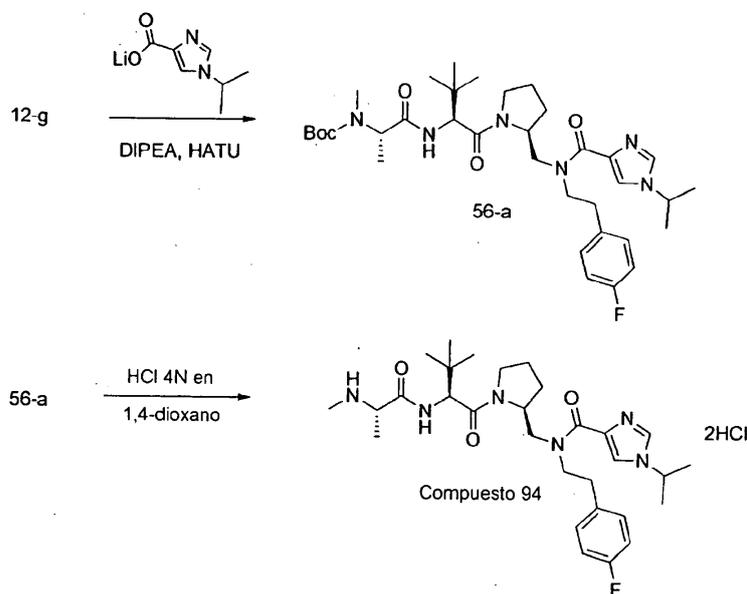
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 52

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 94, que es un compuesto de Fórmula 1

20

Esquema 56: Síntesis del compuesto 94



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (1,60 g, 3,07 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 1-isopropil-1H-imidazol-4-carboxílico (734 mg, 4,76 mmol), HATU (1,40 g, 3,69 mmol) y DIPEA (2,14 ml, 12,29 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 56-a en forma de una espuma de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (4,14 ml) al intermedio 56-a (850 mg, 1,10 mmol) en acetato de etilo (1,0 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 94·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 557,4

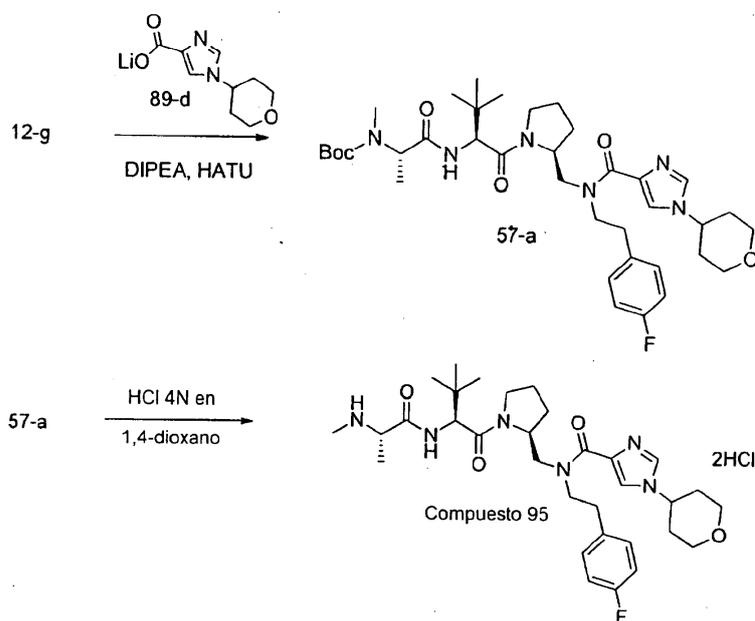
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 53

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 95, que es un compuesto de Fórmula 1

20

Esquema 57: Síntesis del compuesto 95



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (1,30 g, 2,49 mmol) en DMF, enfrida a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-4-carboxílico (89-d) (656 mg, 3,25 mmol), HATU (1,23 g, 3,25 mmol) y DIPEA (1,74 ml, 10,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 57-a en forma de una espuma de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (4,43 ml) al intermedio 57-a (960 mg, 1,18 mmol) en acetato de etilo (1,0 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 95·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 599,4

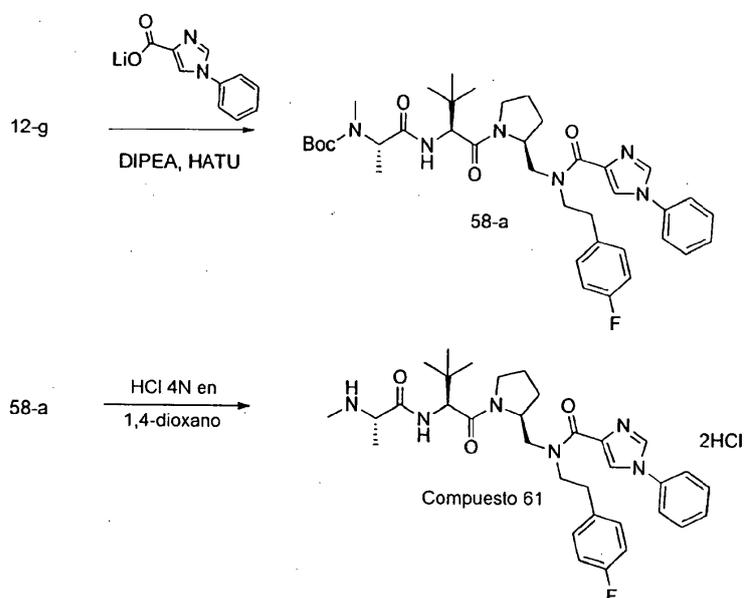
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 54

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 61, que es un compuesto de Fórmula 1

20

Esquema 58: Síntesis del compuesto 61



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (350 mg, 0,67 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 1-fenil-1H-imidazol-4-carboxílico (190 mg, 1,0 mmol), HATU (435 mg, 1,14 mmol) y DIPEA (468 µl, 2,69 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 58-a en forma de una espuma de color blanco.

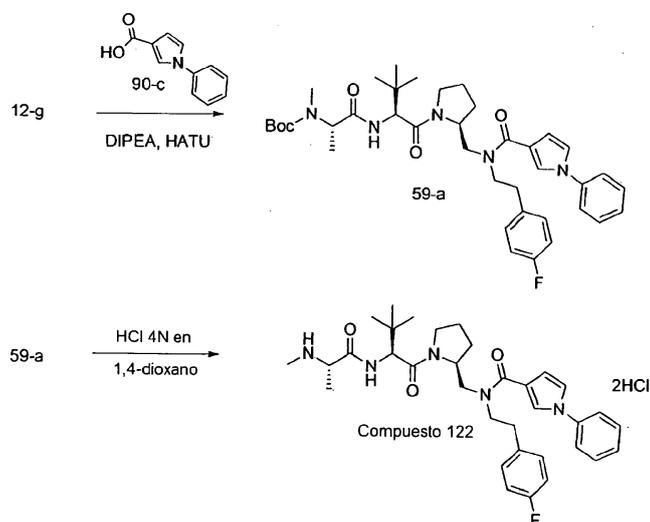
10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,25 ml) al intermedio 58-a (345 mg, 0,50 mmol) en metanol (500 µl) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituroó con éter dietílico para proporcionar el compuesto 61·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 591,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 55

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 122, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 59: Síntesis del compuesto 122



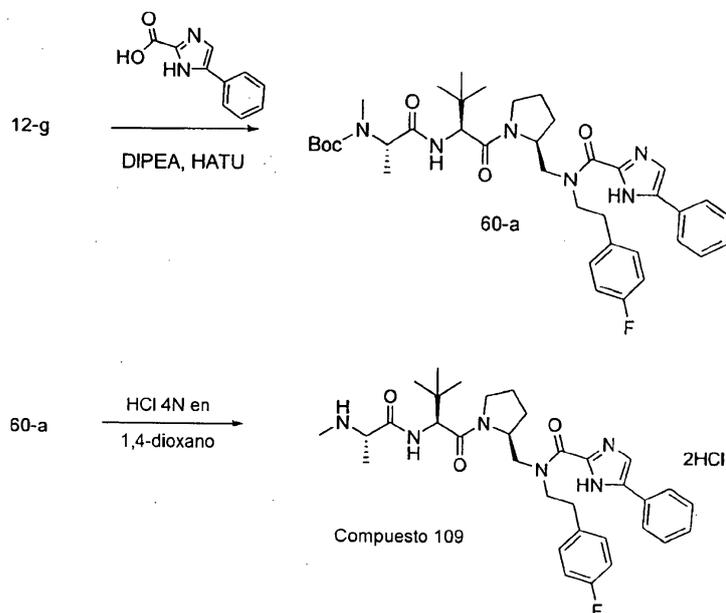
Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (213 mg, 0,41 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido 1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (90-c) (100 mg, 0,53 mmol), HATU (203 mg, 0,53 mmol) y 5 DIPEA (286 μ l, 1,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 59-a en forma de una espuma de color blanco.

10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,22 ml) al intermedio 59-a (244 mg, 0,32 mmol) en acetato de etilo (325 μ l) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 122·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 590,2

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 56

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 109, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 60: Síntesis del compuesto 109



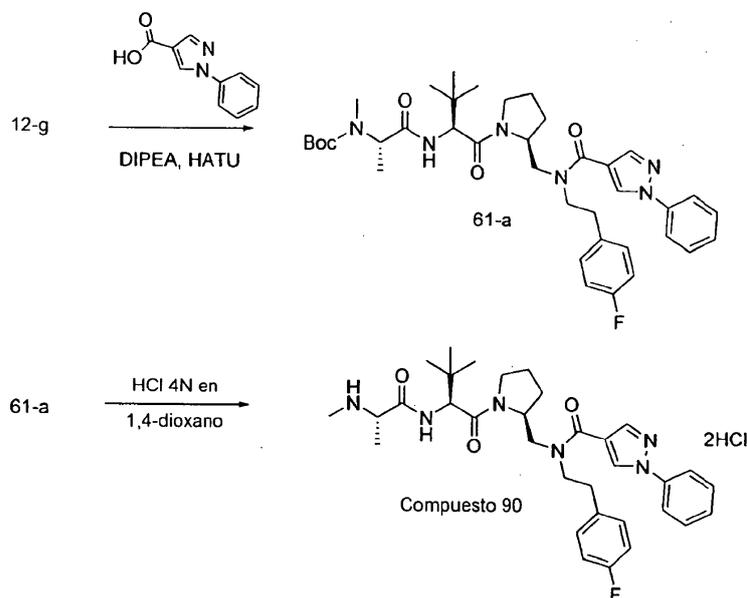
Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (229 mg, 0,44 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido 5-fenil-1H-imidazol-2-carboxílico (195 mg, 0,87 mmol), HATU (220 mg, 0,57 mmol) y DIPEA 5 (310 μ l, 1,78 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 60-a en forma de una espuma de color blanco.

10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,22 ml) al intermedio 60-a (307 mg, 0,44 mmol) en acetato de etilo (445 μ l) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 109·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 591,2

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 57

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 90, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 61: Síntesis del compuesto 90



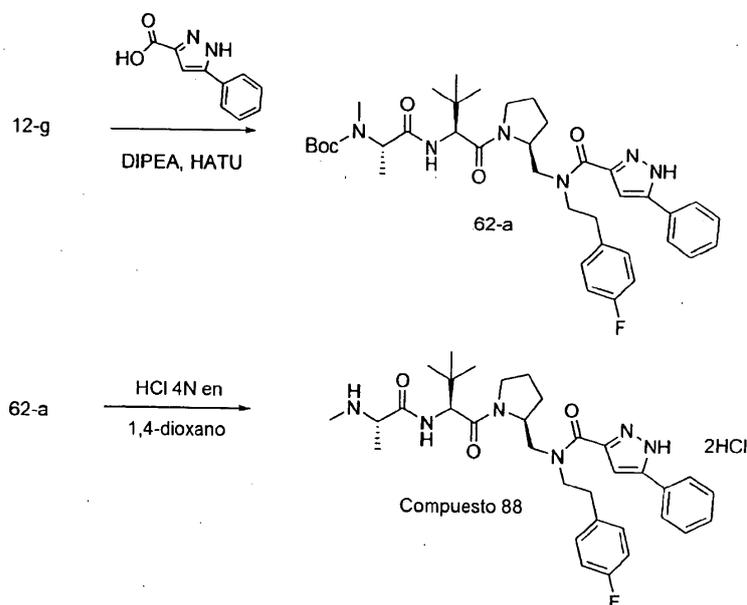
Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (598 mg, 0,44 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido 1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico (217 mg, 1,15 mmol), HATU (526 mg, 1,38 mmol) y DIPEA 5 (803 μ l, 4,61 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 61-a en forma de una espuma de color blanco.

10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,13 ml) al intermedio 61-a (577 mg, 0,83 mmol) en acetato de etilo (500 μ l) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 90·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 591,4

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 58

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 88, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 62: Síntesis del compuesto 88



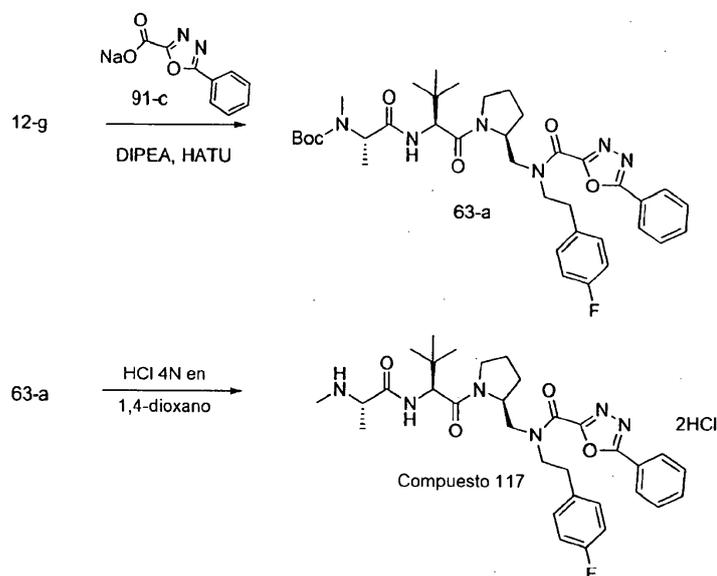
Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (1,2 g, 2,30 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido 5-fenil-1H-pirazol-3-carboxílico (455 mg, 2,42 mmol), HATU (1,0 g, 2,77 mmol) y DIPEA 5 (1,60 ml, 9,22 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 62-a en forma de un sólido de color blanco.

10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (6,15 ml) al intermedio 62-a (850 mg, 1,23 mmol) en acetato de etilo (500 µl) y la solución se agitó durante 1,5 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 88·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 591,4

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 59

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 117, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 63: Síntesis del compuesto 117



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (1,0 g, 1,92 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal sódica del ácido 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (91-c) (1,36 g, 6,41 mmol), HATU (2,19 g, 5,76 mmol) y DIPEA (1,34 ml, 7,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 63-a en forma de un sólido de color blanco.

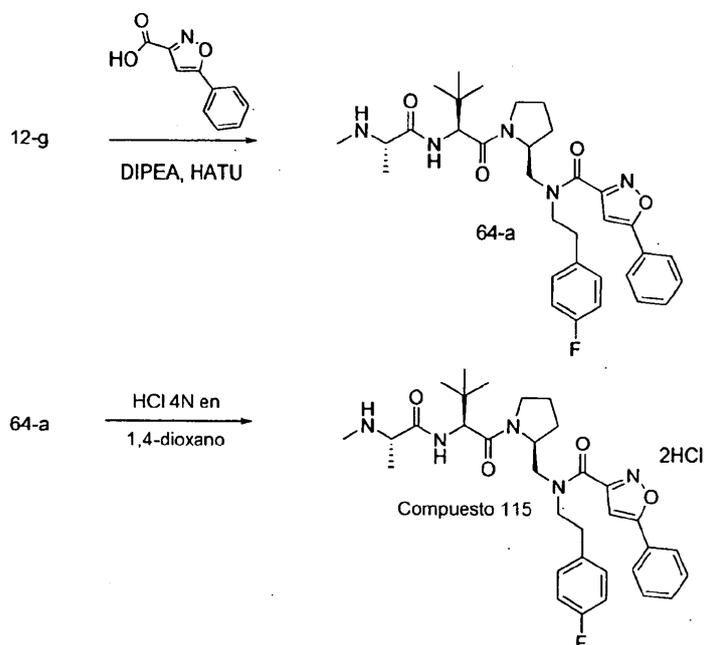
10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en dioxano (10,0 ml) al intermedio 63-a (453 mg, 0,65 mmol) y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 117·2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 593,2

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 60

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 115, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 64: Síntesis del compuesto 115



5 *Etapa 1:* A una solución del intermedio 12-g (847 g, 1,62 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido 5-fenilisoxazol-3-carboxílico (431 mg, 2,27 mmol), HATU (1,05 g, 2,77 mmol) y DIPEA
 10 (1,13 ml, 6,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 64-a en forma de una espuma de color blanco.

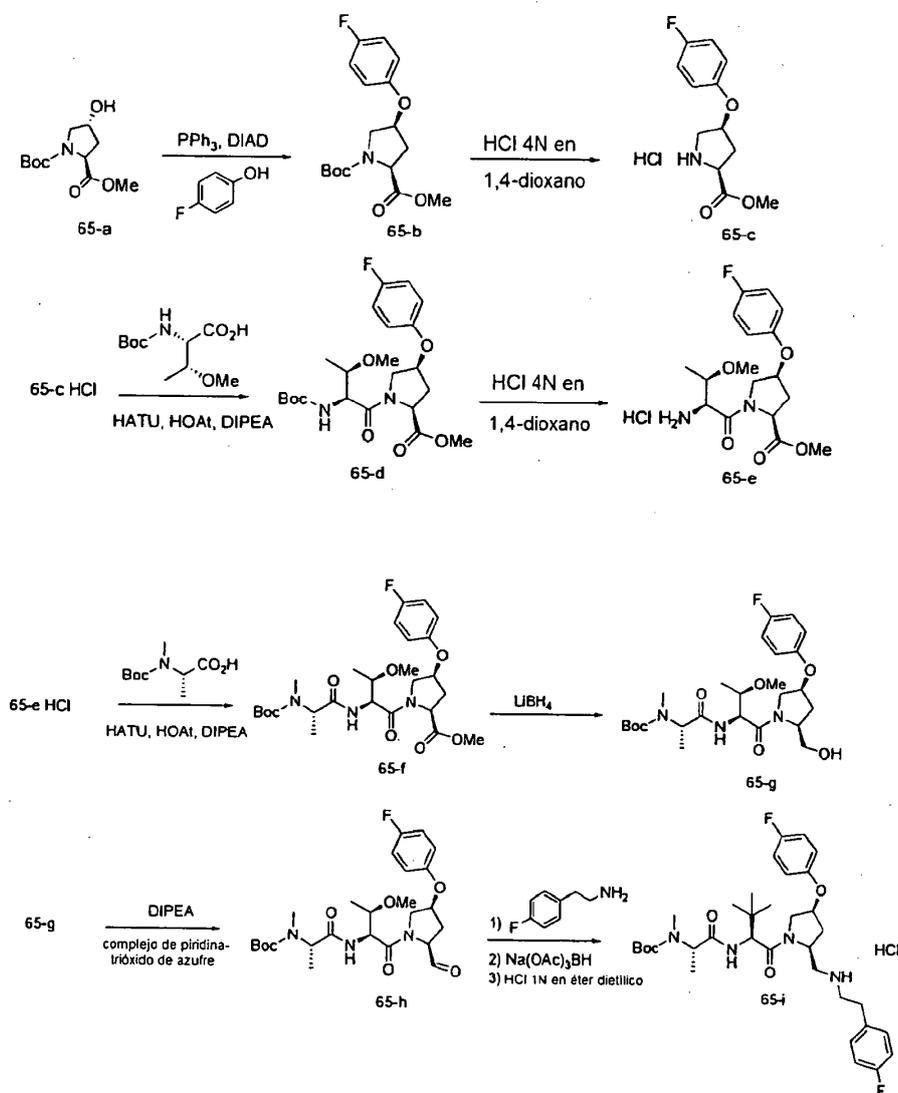
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5,0 ml) al intermedio 64-a (356 mg, 0,51 mmol) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 115,2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 592,1

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 61

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 65-i, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 65: Síntesis del intermedio 65-i



- Etapa 1: A una solución de (2S,4R)-1-Boc-2-metil-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato (18,0 g, 73,4 mmol), 4-fluorofenol (9,05 g, 81,0 mmol) y trifenilfosfina (21,17 g, 81,0 mmol) en THF se le añadió gota a gota DIAD (17,07 g, 84,0 mmol) en THF (20 ml) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron éter dietílico y hexano, se formó un precipitado y se retiró por filtración óxido de trifenilfosfina. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 65-b esperado en forma de un sólido de color amarillo.
- 10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (78 ml, 312 mmol) al intermedio 65-b (21,2 g, 62,5 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C y después durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el intermedio 65-c-HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 240,0
- 15 *Etapa 3:* A una solución del intermedio 65-c-HCl (14,2 g, 51,5 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-Thr(Me)-OH (13,22 g, 56,7 mmol), HATU (21,54 g, 56,7 mmol), HOAt (8,58 ml, 5,15 mmol) y DIPEA (36,0 ml, 206 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al

vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 65-d esperado en forma de una espuma de color blanco.

5 *Etapa 4:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (63,3 ml) al intermedio 65-d (23,0 g, 50,6 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C y después durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el intermedio 65-e·HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 355,2

10 *Etapa 5:* A una solución del intermedio 65-e·HCl (16,2 g, 41,4 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente Boc-NMe-Ala-OH (9,27 g, 45,6 mmol), HATU (1734 g, 45,6 mmol), HOAt (6,91 ml, 4,14 mmol) y DIPEA (29,0 ml, 166,0 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 65-f esperado en forma de una espuma de color blanco.

20 *Etapa 6:* A una solución del intermedio 65-f (23,0 g, 42,6 mmol) en THF enfriado a 0 °C se le añadió borohidruro de litio (1,95 g, 90,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 65-g en forma de una espuma de color blanco.

25 *Etapa 7:* A una solución del intermedio 65-g (8,7 g, 17,01 mmol) en DMSO (4,83 ml, 68,0 mmol) y diclorometano (150 ml) enfriado a 0 °C se le añadieron DIPEA (10,40 ml, 59,5 mmol) y complejo de piridina trióxido de azufre (8,12 g, 51,0 mmol), después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 65-h en forma de una espuma de color blanco.

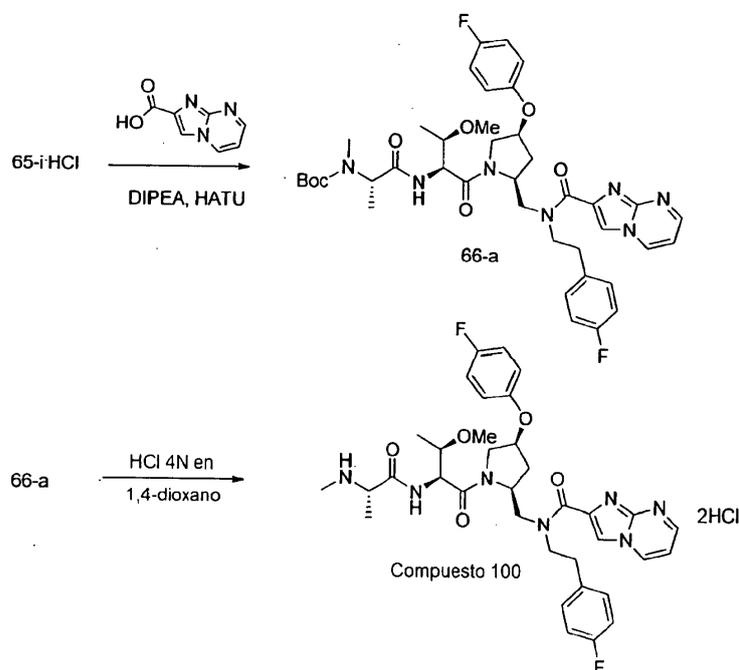
30 *Etapa 8:* A una solución del intermedio 65-h (8,0 g, 15,70 mmol) en diclorometano se le añadió 2-(4-fluorofenil)etanamina (1,87 ml, 14,3 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (6,37 g, 28,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado; la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 65-i en forma de un aceite de color amarillo. A una solución del intermedio 65-i en éter dietílico (100 ml) se le añadió HCl 1 N en éter dietílico (15,7 ml), se formó un precipitado y el intermedio 65-i·HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color beige. MS (m/z) M+1 = 633,4

EJEMPLO DE REFERENCIA 62

40

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 100, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 66: Síntesis del compuesto 100



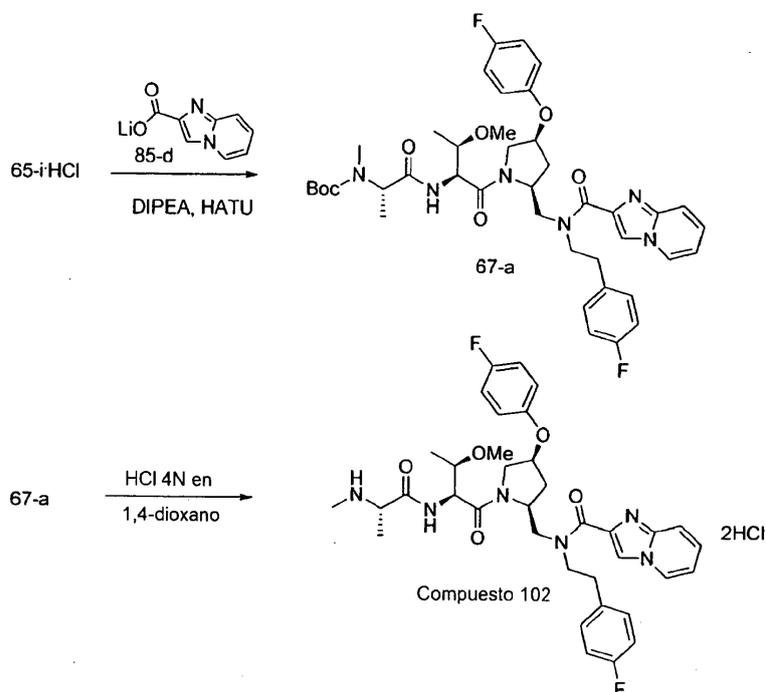
Etapa 1: A una solución del intermedio 65-i-HCl (1,5 g, 2,24 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (464 mg, 2,84 mmol), HATU (992 mg, 2,61 mmol) y 5 DIPEA (1,65 ml, 9,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 66-a en forma de una espuma de color blanco.

10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,0 ml) al intermedio 66-a (760 mg, 0,97 mmol) a 0 °C y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C y después durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, se formó un precipitado y el compuesto 100·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 678,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 63

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 102, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 67: Síntesis del compuesto 102



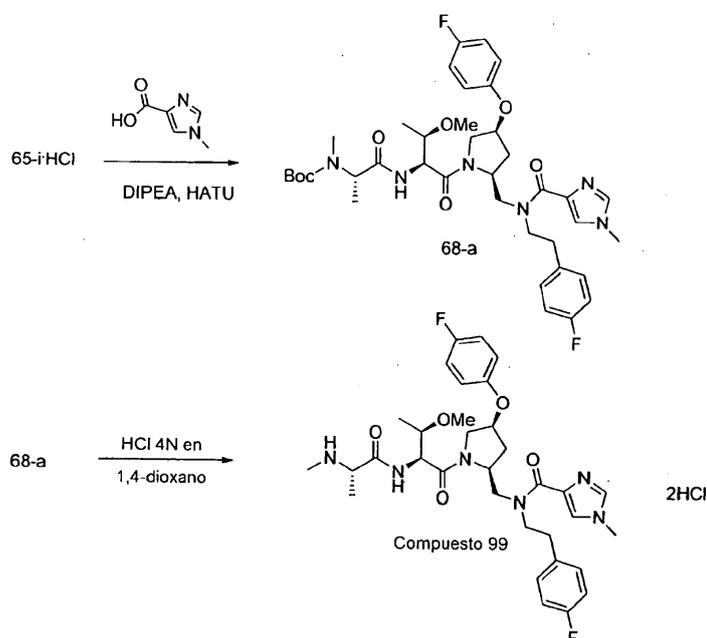
Etapa 1: A una solución del intermedio 65-i-HCl (2,0 g, 2,98 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (85-d) (641 mg, 3,79 mmol), HATU (1,32 g, 3,48 mmol) y DIPEA (2,20 ml, 12,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 67-a en forma de una espuma de color blanco.

10 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,0 ml) al intermedio 67-a (900 mg, 1,16 mmol) a 0 °C y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C y después durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, se formó un precipitado y el compuesto 102·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 677,5

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 64

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 99, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 68: Síntesis del compuesto 99



Etapa 1: A una solución del intermedio 65-i-HCl (2,0 g, 2,98 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico (478 mg, 3,79 mmol), HATU (1,32 g, 3,48 mmol) y DIPEA 5 (2,20 ml, 12,64 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 68-a en forma de una espuma de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (3,0 ml) al intermedio 68-a (900 mg, 1,16 mmol) a 0 °C y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C y después durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, se formó un precipitado y el compuesto 99·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 641,4

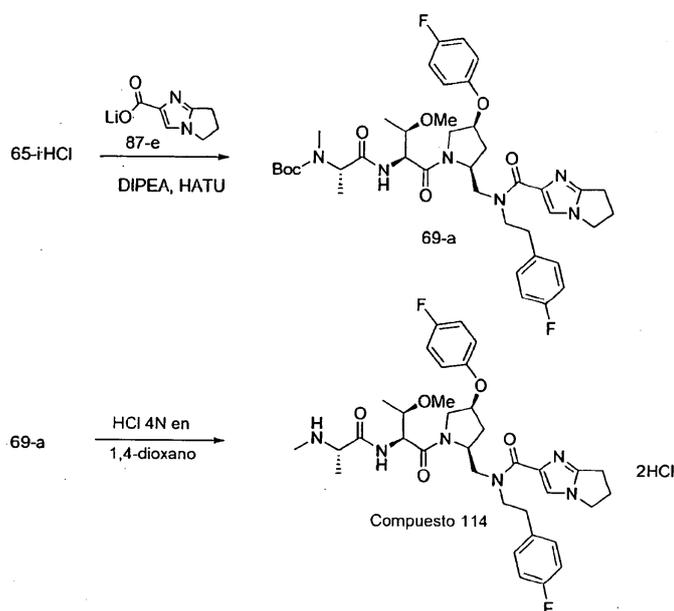
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 65

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 114, que es un compuesto de Fórmula 1

20

Esquema 69: Síntesis del compuesto 114



10 *Etapa 1:* A una solución del intermedio 65-i-HCl (600 mg, 0,90 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 6,7-dihidro-5-H-pirroló[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (87-e) (236 mg, 1,42 mmol), 5 HATU (397 mg, 1,04 mmol) y DIPEA (662 μ l, 3,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 69-a en forma de una espuma de color blanco.

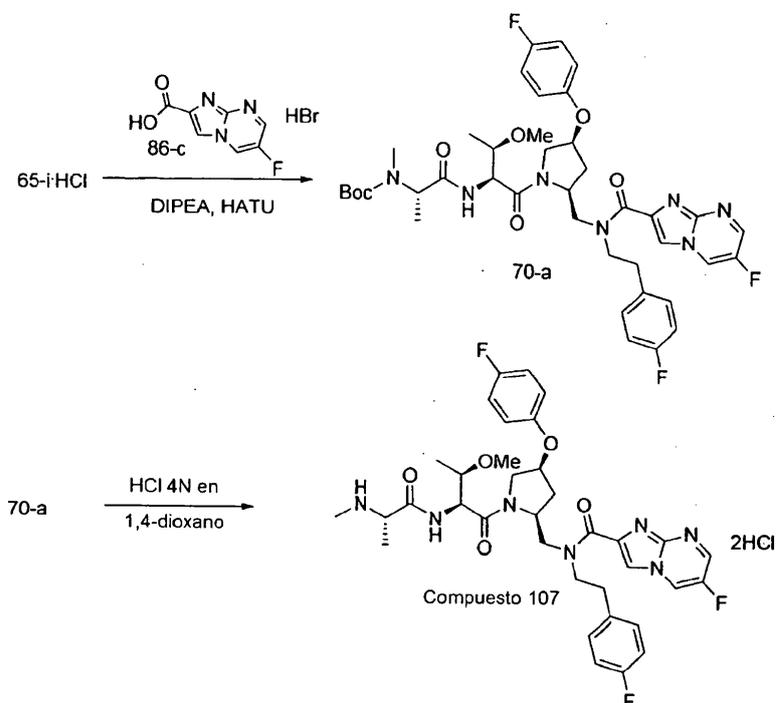
15 *Etapa 2:* Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (750 μ l) al intermedio 69-a (230 mg, 0,30 mmol) a 0 °C y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C y después durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, se formó un precipitado y el compuesto 114·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 667,1

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 66

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 107, que es un compuesto de Fórmula 1

20

Esquema 70: Síntesis del compuesto 107



Etapa 1: A una solución del intermedio 65-i-CHI (600 mg, 0,87 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal HBr del ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (86-c) (298 mg, 1,13 mmol), HATU (397 mg, 1,04 mmol) y DIPEA (662 µl, 3,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 70-a en forma de una espuma de color blanco.

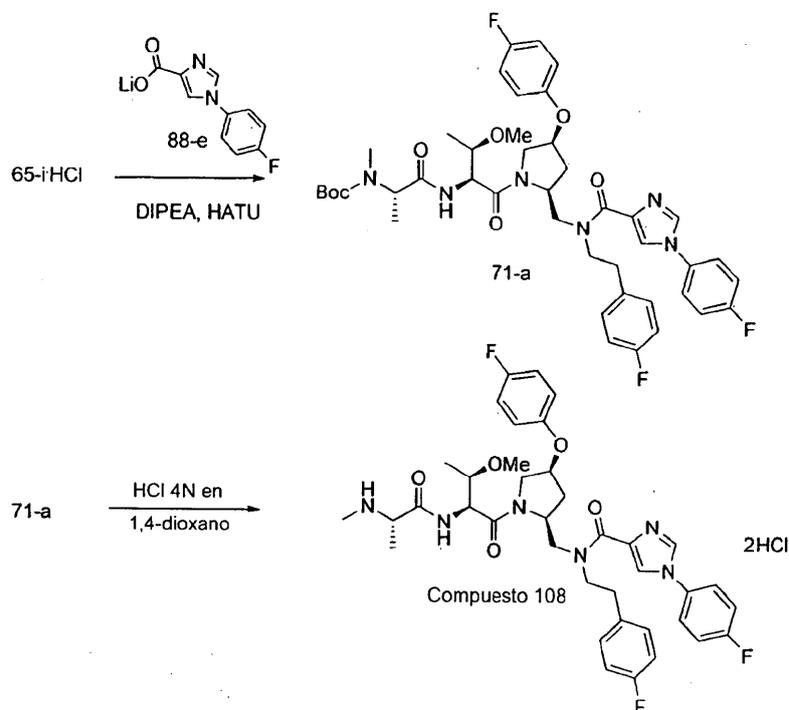
10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,41 ml) al intermedio 70-a (450 mg, 0,56 mmol) a 0 °C y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se añadió acetato de etilo, se formó un precipitado y el compuesto 107·2CHI se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 696,3

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 67

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 108, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 71: Síntesis del compuesto 108



Etapa 1: A una solución del intermedio 65-i-HCl (600 mg, 0,87 mmol) en DMF, enfriada a 0 °C, se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (88-e) (303 mg, 1,42 mmol), HATU (397 mg, 1,04 mmol) y DIPEA (662 µl, 3,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 71-a en forma de una espuma de color blanco.

5

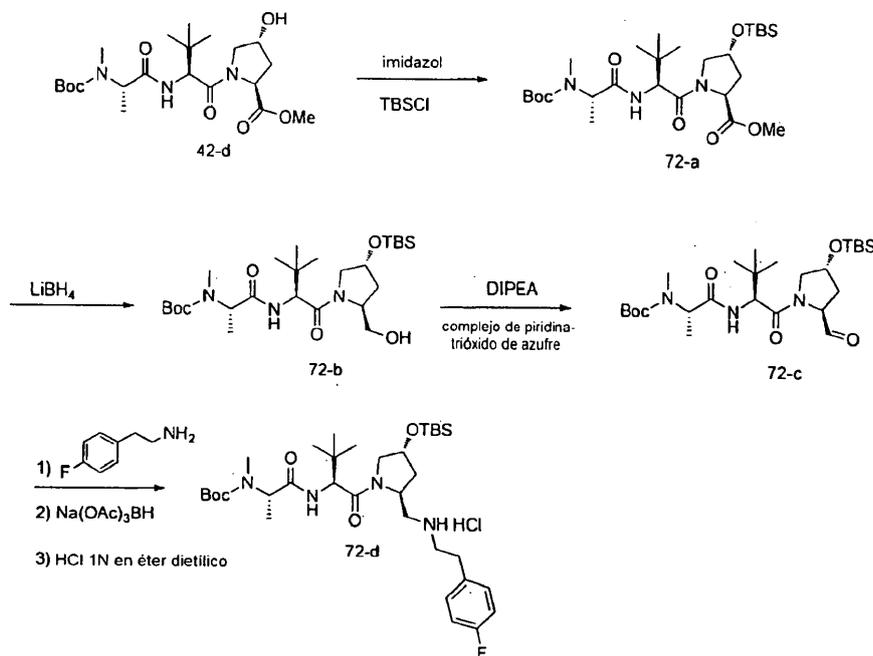
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en dioxano (670 µl) al intermedio 71-a (220 mg, 0,26 mmol) a 0 °C y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se añadió acetato de etilo, se formó un precipitado y el compuesto 108·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 721,1

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 68

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 72-d, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

20

Esquema 72: Síntesis del intermedio 72-d



Etapa 1: A una solución del intermedio 42-d (18,0 g, 40,6 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente imidazol (3,32 g, 48,7 mmol), DMAP (496 mg, 4,06 mmol) y *tert*-butilclorodimetilsilano (6,73 ml, 44,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 72-a en forma de un aceite incoloro.

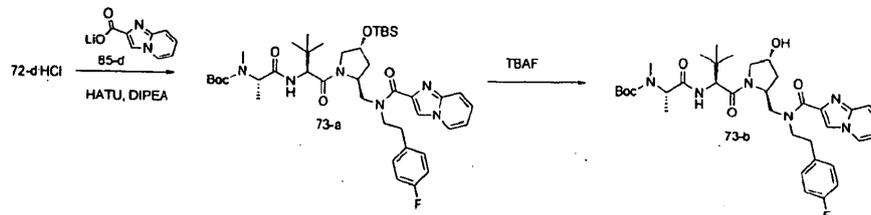
10 *Etapa 2:* A una solución del intermedio 72-a (6,0 g, 10,76 mmol) en THF enfriado a 0 °C se le añadió borohidruro de litio (1,17 g, 53,8 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 72-b en forma de una espuma de color blanco.

15 *Etapa 3:* A una solución del intermedio 72-b (5,6 g, 10,57 mmol) en DMSO (3,0 ml, 42,3 mmol) y diclorometano (80 ml) enfriado a 0 °C se le añadieron TEA (5,89 ml, 42,3 mmol) y complejo de piridina trióxido de azufre (5,05 g, 31,7 mmol), después la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con ácido cítrico acuoso al 10 %, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 72-c en forma de una espuma de color blanco.

20 *Etapa 4:* A una solución del intermedio 72-c (3,0 g, 5,68 mmol) en diclorometano se le añadió 2-(4-fluorofenil)etanamina (746 µl, 5,68 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la reacción se enfrió a -5 °C, se añadió en porciones triacetoxiborohidruro sódico (2,54 g, 11,37 mmol) y la mezcla de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado; la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 72-d en forma de una espuma de color amarillo. A una solución del intermedio 72-d en éter dietílico (100 ml) se le añadió HCl 1 N en éter dietílico (5,68 ml), se formó un precipitado y el intermedio 72-d·HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color beige. MS (m/z) M+1 = 651,6

EJEMPLO DE REFERENCIA 69

35 El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 73-b, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

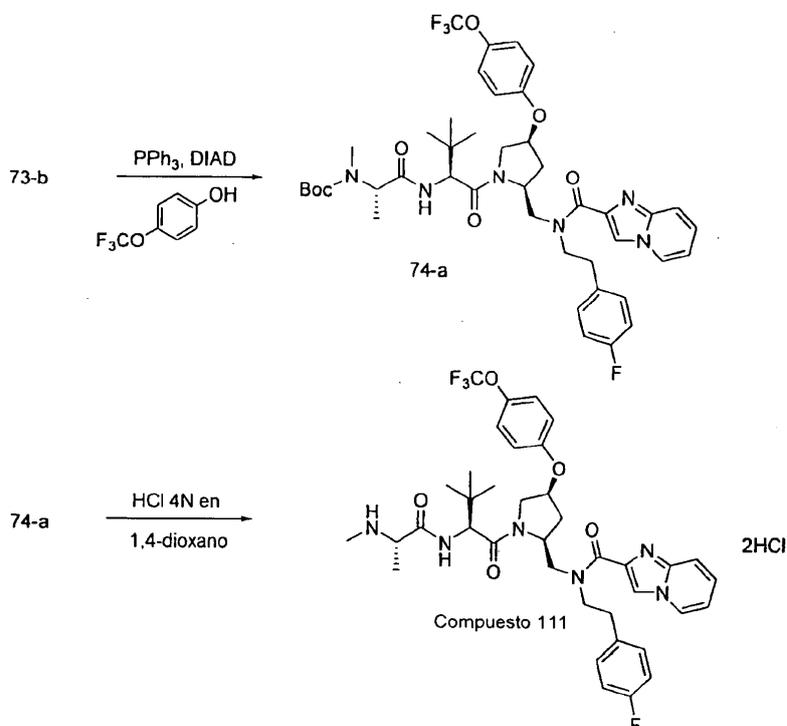
Esquema 73: Síntesis del intermedio 73-b

5 *Etapa 1:* A una solución del intermedio 72-d·HCl (7,02 g, 10,78 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente sal de litio del ácido imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (85-d) (3,08 g, 18,33 mmol), HATU (6,97 g, 18,33 mmol) y DIPEA (7,53 ml, 43,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 73-a en forma de una espuma de color blanco.

15 *Etapa 2:* A una solución del intermedio 73-a (6,14 g, 7,72 mmol) en THF enfriado a 0 °C se le añadió una solución 1,0 M de TBAF en THF (10,04 ml, 10,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 73-b en forma de una espuma de color blanco.

EJEMPLO DE REFERENCIA 70

20 El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 111, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 74: Síntesis del compuesto 111

Etapa 1: A una solución del intermedio 73-b (1,95 g, 2,86 mmol), 4-(trifluorometoxi)fenol (561 mg, 3,15 mmol) y trifenilfosfina (901 mg, 3,44 mmol) en THF se le añadió gota a gota DIAD (724 μ l, 3,72 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron éter dietílico y hexano, se formó un precipitado y se retiró por filtración óxido de trifenilfosfina. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por 5 cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 74-a esperado en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (6,85 ml) al intermedio 74-a (921 mg, 1,09 mmol) en acetato de etilo (500 μ l) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 111·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 741,3

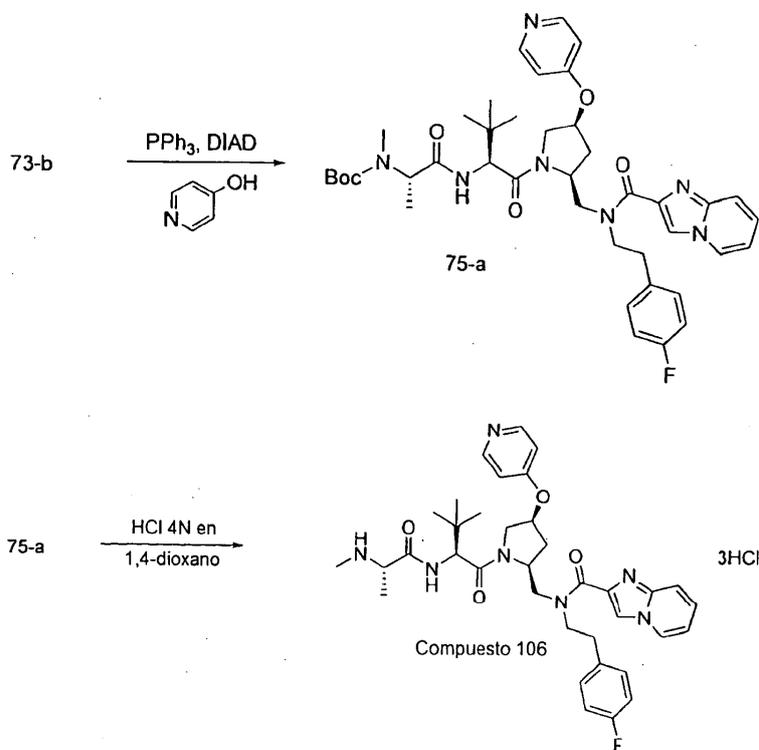
10

EJEMPLO DE REFERENCIA 71

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 106, que es un compuesto de Fórmula 1

15

Esquema 75: Síntesis del compuesto 106



Etapa 1: A una solución del intermedio 73-b (2,30 g, 3,38 mmol), piridin-4-ol (353 mg, 3,72 mmol) y trifenilfosfina (1,06 g, 4,05 mmol) en THF se le añadió gota a gota DIAD (854 μ l, 4,39 mmol) y después la reacción se agitó a 20 temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron éter dietílico y hexano, se formó un precipitado y se retiró por filtración óxido de trifenilfosfina. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 75-a esperado en forma de un aceite incoloro.

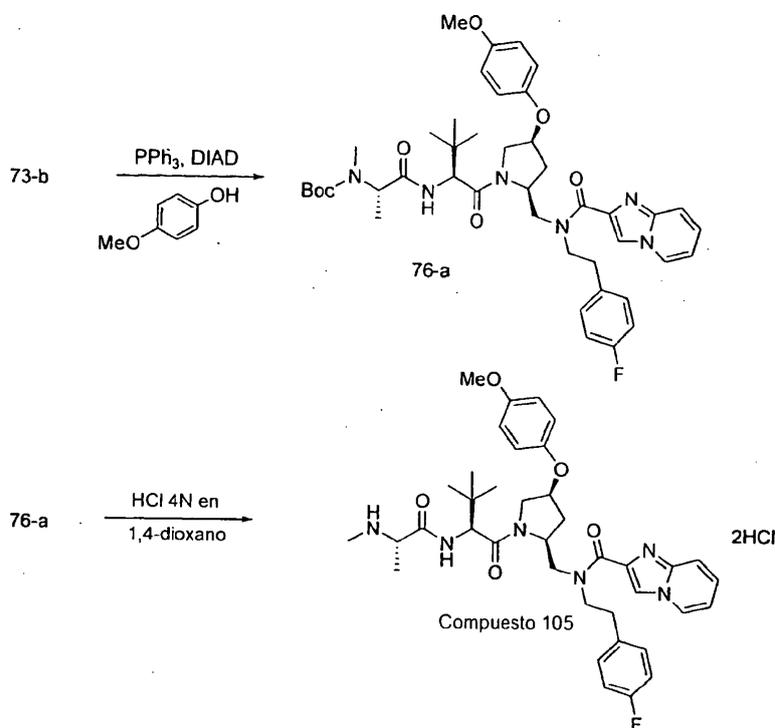
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (9,24 ml) al intermedio 75-a (1,12 g, 1,47 mmol) en acetato de etilo (500 μ l) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 106·3HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 658,1

25

EJEMPLO DE REFERENCIA 72

30 El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 105, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 76: Síntesis del compuesto 105



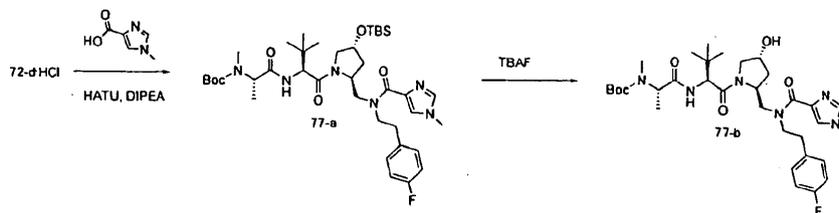
Etapa 1: A una solución del intermedio 73-b (1,79 g, 2,63 mmol), 4-metoxifenol (359 mg, 2,89 mmol) y trifenilfosfina (828 mg, 3,16 mmol) en THF se le añadió gota a gota DIAD (665 μl , 3,42 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron éter dietílico y hexano, se formó un precipitado y se retiró por filtración óxido de trifenilfosfina. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 76-a esperado en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (4,05 ml) al intermedio 76-a (510 mg, 0,64 mmol) en acetato de etilo (500 μl) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 105·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 687,1

EJEMPLO DE REFERENCIA 73

15 El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 77-b, que puede usarse como un intermedio en la preparación de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

Esquema 77: Síntesis del intermedio 77-b



20

Etapa 1: A una solución del intermedio 72-d-HCl (3,0 g, 4,61 mmol) en DMF enfriada a 0 °C se le añadieron secuencialmente ácido 1-N-metilimidazol carboxílico (988 mg, 7,83 mmol), HATU (2,98 g, 7,83 mmol) y DIPEA (3,22 ml, 18,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron cloruro de amonio acuoso saturado y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por

cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 77-a en forma de una espuma de color blanco.

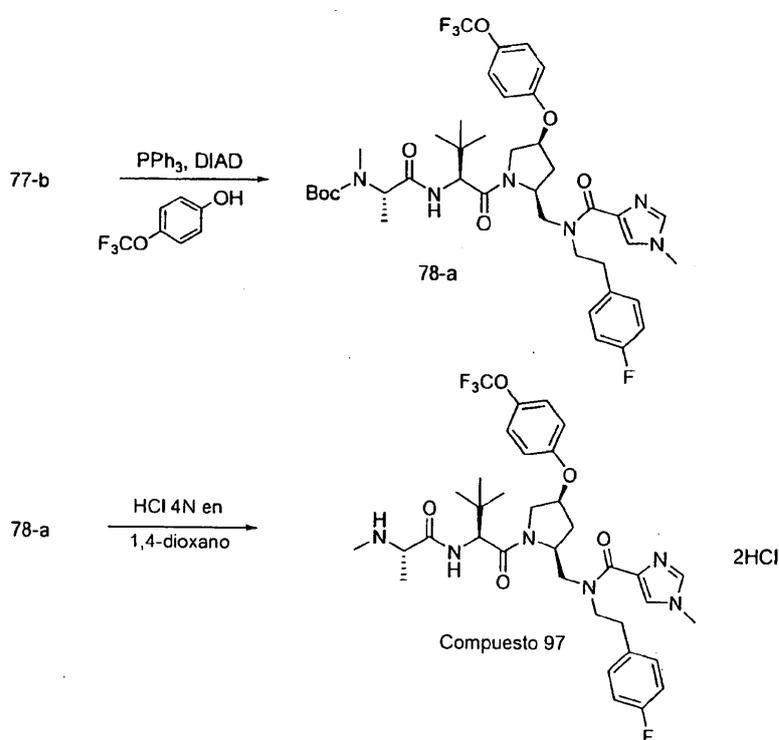
Etapa 2: A una solución del intermedio 77-a (570 mg, 0,75 mmol) en THF enfriado a 0 °C se le añadió una solución 1,0 M de TBAF en THF (970 µl, 0,97 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 2 horas. Se añadieron agua y acetato de etilo; la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 77-b en forma de una espuma de color blanco.

EJEMPLO DE REFERENCIA 74

10

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 97, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 78: Síntesis del compuesto 97



15

Etapa 1: A una solución del intermedio 77-b (700 mg, 1,08 mmol), 4-(trifluorometoxi)fenol (445 mg, 2,49 mmol) y trifenilfosfina (712 mg, 2,71 mmol) en THF se le añadió gota a gota DIAD (549 µl, 2,82 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron éter dietílico y hexano, se formó un precipitado y se retiró por filtración óxido de trifenilfosfina. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por 20 cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 78-a esperado en forma de un aceite incoloro.

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (6,0 ml) al intermedio 78-a (450 mg, 0,56 mmol) en acetato de etilo (500 µl) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 97·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 705,4

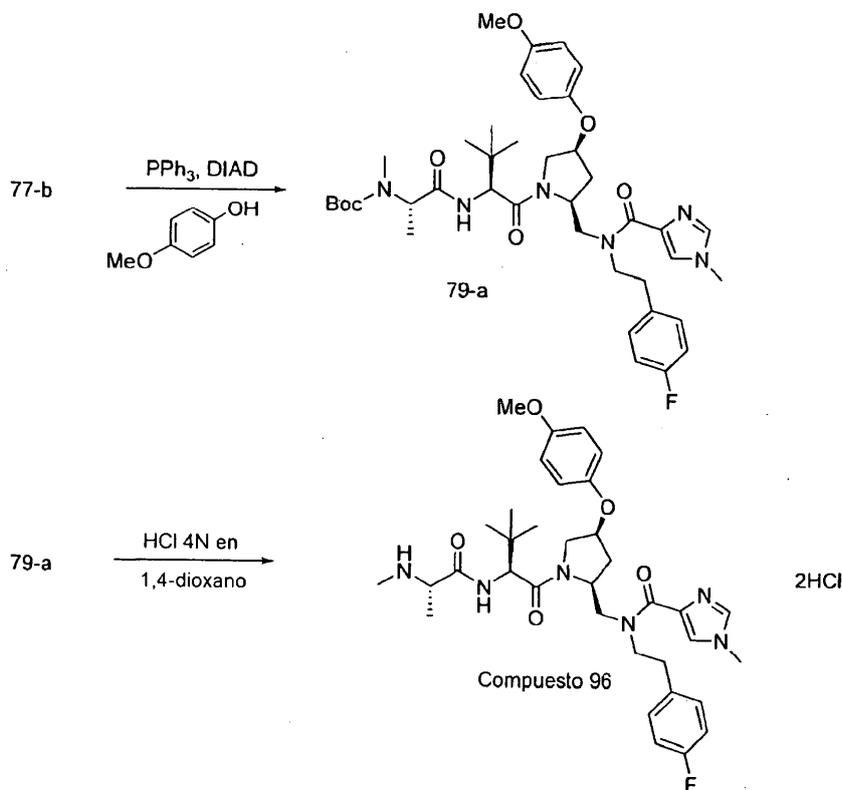
25

EJEMPLO DE REFERENCIA 75

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 96, que es un compuesto de Fórmula 1

30

Esquema 79: Síntesis del compuesto 96



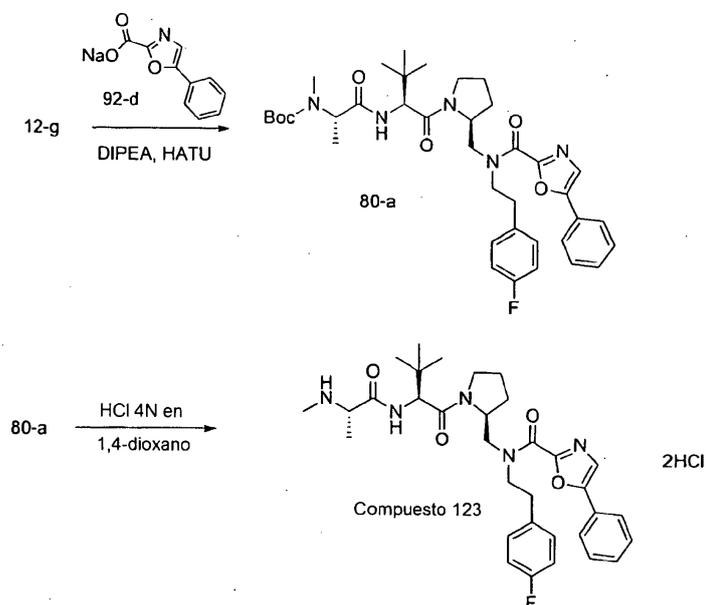
Etapa 1: A una solución del intermedio 77-b (484 mg, 0,75 mmol), 4-metoxifenol (214 mg, 1,72 mmol) y trifetilfosfina (492 mg, 1,87 mmol) en THF se le añadió DIAD (379 μ l, 195 mmol) y después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadieron éter dietílico y hexano, se formó un precipitado y se retiró por filtración óxido de trifetilfosfina. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 79-a esperado en forma de un sólido de color beige.

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (2,80 ml) al intermedio 79-a (420 mg, 0,56 mmol) en acetato de etilo (500 μ l) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 96·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS (m/z) M+1 = 651,4

EJEMPLO DE REFERENCIA 76

15 El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 123, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 80: Síntesis del compuesto 123



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (0,478 g, 0,919 mmol) en DMF a 0 °C se le añadieron secuencialmente sal sódica del ácido 5-feniloxazol-2-carboxílico (92-d) (0,194 g, 0,919 mmol), HATU (1,05 g, 2,76 mmol) y DIPEA 5 (0,642 ml, 3,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 80-a en forma de un sólido de color blanco.

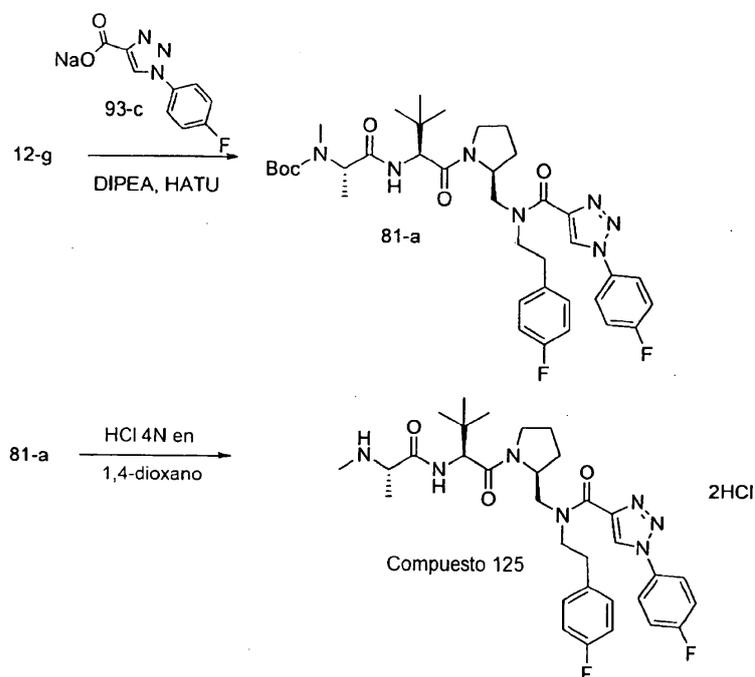
10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 ml, 20,0 mmol) al intermedio 80-a (390 mg, 0,564 mmol) a 0 °C y la solución se agitó durante 3 horas a 0 °C. Se añadió éter dietílico, se formó un precipitado y el compuesto 123·2HCl se recogió por filtración en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* M+1 = 592,2

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 77

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 125, que es un compuesto de Fórmula 1

Esquema 81: Síntesis del compuesto 125



5 *Etapa 1:* A una solución del intermedio 12-g (316 mg, 0,608 mmol) en DMF a 0 °C se le añadieron secuencialmente sal sódica del ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (93-c) (0,2 g, 0,790 mmol), HATU (0,347 g, 0,912 mmol) y DIPEA (0,423 ml, 2,431 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado; la capa orgánica se separó, se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 81-a en forma de un sólido de color blanco.

10

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,5 ml, 6,06 mmol) a una solución del intermedio 81-a (0,43 g, 0,606 mmol) en acetato de etilo (1,2 ml) y la solución se agitó durante 2 horas a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 125·2HCl en forma de un sólido de color blanquecino. MS *m/z* M+1 = 610,1

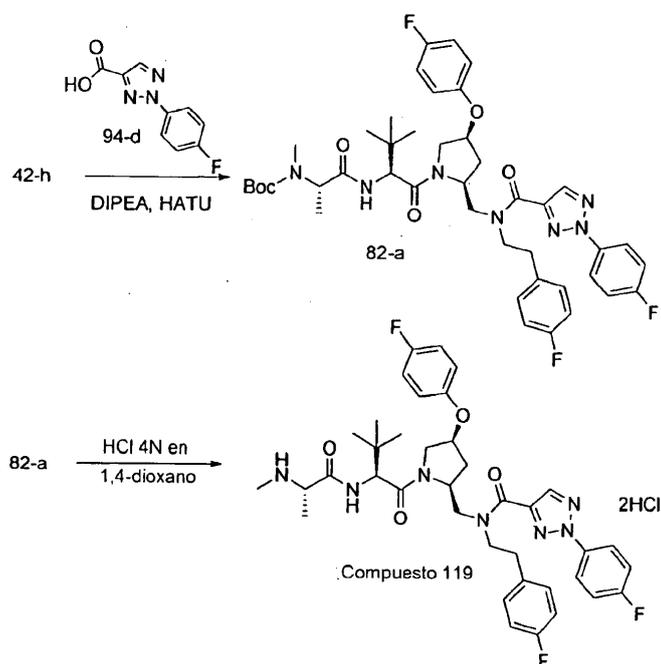
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 78

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 119, que es un compuesto de Fórmula 1

20

Esquema 82: Síntesis del compuesto 119



Etapa 1: A una solución del intermedio 42-h (250 mg, 0,396 mmol) en DMF a 0 °C se le añadieron secuencialmente ácido 2-(4-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (94-d) (130 mg, 0,630 mmol), HATU (271 mg, 0,713 mmol) y 5 DIPEA (207 μ l, 1,189 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0 °C y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado; las capas orgánicas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo; los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 82-a en 10 forma de un sólido de color blanco.

Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (924 μ l, 3,70 mmol) al intermedio 82-a (303 mg, 0,370 mmol) y la solución se agitó durante 1 hora a 0 °C. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se trituró con éter dietílico para proporcionar el compuesto 119-2HCl en forma de un sólido de color blanco. MS m/z M+1 = 720,1

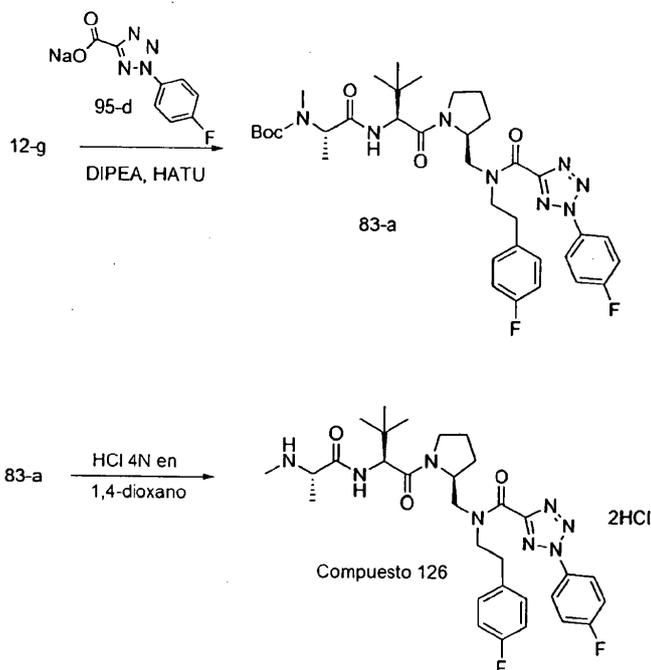
15

EJEMPLO DE REFERENCIA 79

El siguiente ejemplo ilustra la preparación del compuesto 126, que es un compuesto de Fórmula 1

20

Esquema 83: Síntesis del compuesto 126



Etapa 1: A una solución del intermedio 12-g (300 mg, 0,576 mmol) en DMF a 0 °C se le añadieron secuencialmente sal sódica del ácido 2-(4-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-carboxílico (95-d) (190 mg, 0,749 mmol), HATU (329 mg, 0,864 mmol) y DIPEA (400 μl , 2,305 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadieron acetato de etilo y cloruro de amonio acuoso saturado; las capas orgánicas se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo; los extractos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera, se secaron sobre MgSO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el intermedio 83-a.

10

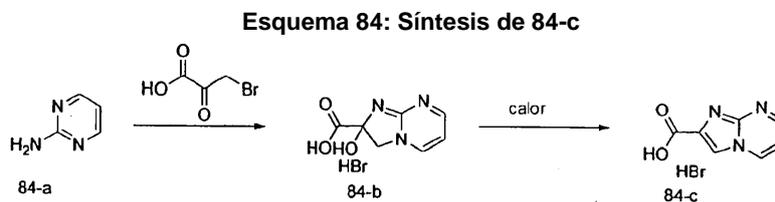
Etapa 2: Se añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (1,76 ml, 7,03 mmol) a una solución del intermedio 83-a (303 mg, 0,370 mmol) y la solución se agitó a 0 °C durante 2 horas. Los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el compuesto 126 $\cdot 2\text{HCl}$ en forma de un sólido de color blanco. MS m/z M+1 = 611,1

15

EJEMPLO DE REFERENCIA 80

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de sal HBr del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (84-c)

20



Etapa 1: A una solución de 2-aminopirimidina 84-a (50,00 g, 526 mmol) en DMF (375 ml) enfriada a 0 °C se le añadió ácido 3-bromo-2-oxopropanoico (88,00 g, 526 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas y se agitó durante 18 horas. Se añadió acetonitrilo (650 ml); se formó un precipitado y se recogió por filtración. El precipitado se aclaró con acetonitrilo y éter dietílico y se secó al vacío para obtener intermedio 84-b $\cdot \text{HBr}$ en forma de un sólido de color blanco. MS m/z M+1 = 182,0

25

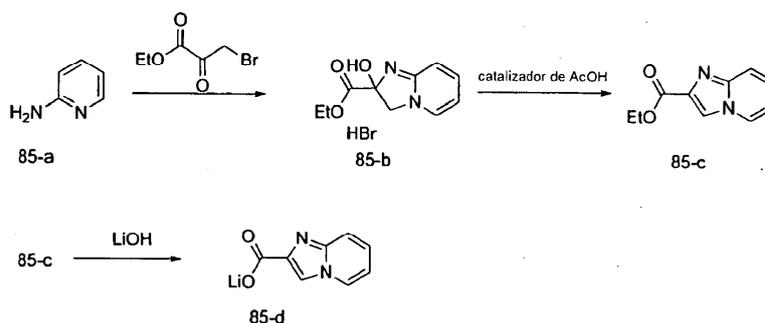
Etapa 2: A una suspensión del intermedio 84-b-HBr (98,80 g, 377 mmol) en THF (600 ml) se le añadió N,N-dimetilacetamida (48 ml). La reacción se agitó a 80 °C durante 48 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en acetonitrilo (700 ml). Se formó un precipitado y se recogió por filtración, se aclaró con acetonitrilo y éter dietílico y se secó al vacío para dar la sal HBr del ácido imidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (84-c) en forma de un sólido de color beige. MS m/z M+1 = 164,2

EJEMPLO DE REFERENCIA 81

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de sal de litio del ácido imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (85-d)

10

Esquema 85: Síntesis de 85-d



Etapa 1: A una solución de 2-aminopiridina 85-a (20,00 g, 213 mmol) en THF (417 ml) se le añadió bromopiruvato de etilo (30,0 ml, 215 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se formó un precipitado, se recogió por filtración y se aclaró con THF para proporcionar el intermedio 85-b-HBr en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2: A una suspensión del intermedio 85-b-HBr en etanol (550 ml) se le añadió AcOH (5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas para dar una solución transparente. La solución se concentró al vacío, se formó un precipitado y se trituró con éter dietílico; el intermedio 85-c-HBr se recogió por filtración en forma de un sólido de color beige, se disolvió en agua (0,5 l) y se basificó a pH 8 usando gránulos de NaOH. Esta solución se extrajo cuatro veces con acetato de etilo; las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el intermedio 85-c en forma de un sólido de color blanquecino.

25

Etapa 3: A una solución del intermedio 85-c (26,40 g, 0,139 mmol) en etanol (140 ml) se le añadió LiOH acuoso 2 M (70 ml, 140 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se formó un precipitado, se recogió por filtración y se aclaró con éter dietílico para obtener sal de litio del ácido imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxílico (85-d) en forma de un sólido de color blanco. 1H RMN (200 MHz, CD_3OD), δ ppm 8,41 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,53 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,0 Hz, J = 7,3 Hz, 1 H), 6,90 (dd, J = 6,7 Hz, J = 6,7 1 H)

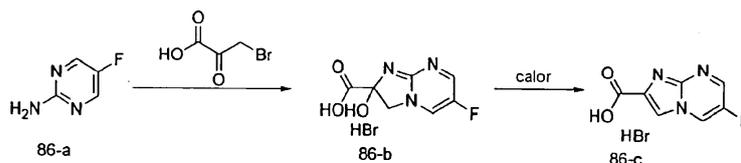
30

EJEMPLO DE REFERENCIA 82

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de sal HBr del ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (86-c)

35

Esquema 86: Síntesis de 86-c



Etapa 1: A una solución de 5-fluoropirimidin-2-amina 86-a (3,17 g, 28,0 mmol) en DMF (14 ml) a 0 °C se le añadió ácido bromopirúvico (7,73 g, 53,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C y después durante

40

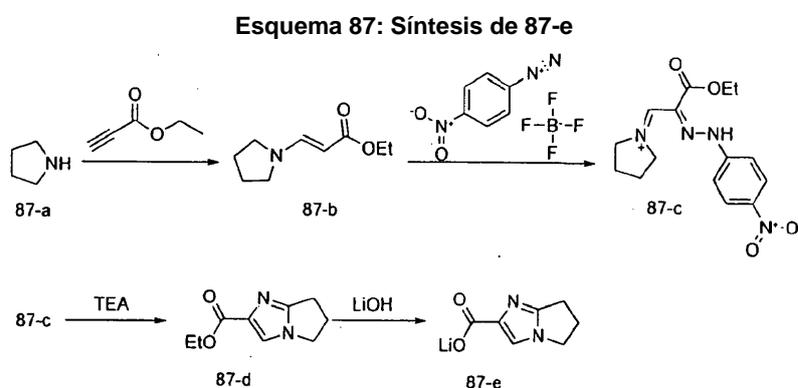
2 días a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetona; se formó un precipitado y el intermedio 86-b-HBr se recogió por filtración en forma de un sólido de color beige.

Etapa 2: Una suspensión del intermedio 86-b-HBr (8,40 g, 30,0 mmol) en THF (100 ml) y AcOH (10 ml) se agitó a 70 °C durante 72 horas. Se añadió THF y el precipitado se recogió por filtración, se aclaró con THF y éter dietílico y se secó al vacío para proporcionar sal HBr del ácido 6-fluoroimidazo[1,2-a]pirimidin-2-carboxílico (86-c) en forma de un sólido de color beige pálido. MS m/z M+1 = 182,0

EJEMPLO DE REFERENCIA 83

10

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de sal de litio del ácido 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico (87-e)



15

Etapa 1: A una solución del intermedio 87-a (5,00 g, 70,3 mmol) en THF se le añadió propionato de etilo (6,90 g, 70,3 mmol) a 10 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 87-b en forma de un aceite de color amarillo.

20

Etapa 2: A una solución del intermedio 87-b (11,90 g, 70,3 mmol) en acetonitrilo (1400 ml) se le añadió tetrafluoroborato de 4-nitrobenzenodiazonio (16,66 g, 70,3 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente para proporcionar una solución del intermedio 87-c.

25

Etapa 3: A una solución del intermedio 87-c se le añadió TEA (19,0 ml, 141 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 87-d en forma de un sólido de color pardo. MS m/z M+Na= 202,9

30

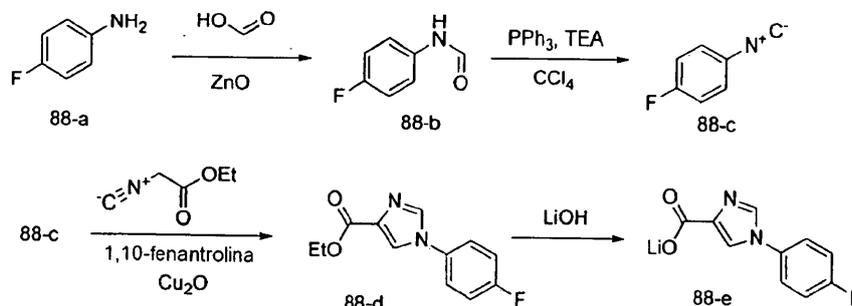
Etapa 4: A una solución del intermedio 87-d (5,36 g, 29,7 mmol) en THF se le añadió LiOH acuoso 2 N (32,7 ml, 65,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se concentró al vacío para obtener ácido 6,7-dihidro-5H-pirrolo[1,2-a]imidazol-2-carboxílico, sal de litio (87-e) en forma de un sólido de color beige pálido. MS m/z M+1 = 153,0

EJEMPLO DE REFERENCIA 84

35

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de sal de litio del ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-imidazol-4-carboxílico (88-e)

Esquema 88: Síntesis de 88-e



Etapa 1: A una solución de óxido de cinc (7,32 g, 90 mmol) en ácido fórmico (20,7 ml, 540 mmol) a 0 °C se le añadió 4-fluoroanilina 88-a (20,00 g, 180 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre una capa de Celite. El filtrado se lavó con agua, Na₂CO₃ acuoso al 10 % y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el intermedio 88-b en forma de un sólido de color beige. MS *m/z* M+1 = 140,0

Etapa 2: A una solución del intermedio 88-b (8,35 g, 60,0 mmol) en diclorometano (111 ml) se le añadieron secuencialmente trifetilfosfina (17,79 g, 67,8 mmol), TEA (8,32 ml, 60,0 mmol) y tetracloruro de carbono (6,21 ml, 64,2 mmol). Después de agitar durante 72 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se formó un precipitado, se recogió por filtración y se descartó. El filtrado se concentró y se suspendió en éter dietílico frío. Se recogió por filtración un residuo insoluble y se descartó. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el intermedio 88-c en forma de un aceite de color pardo.

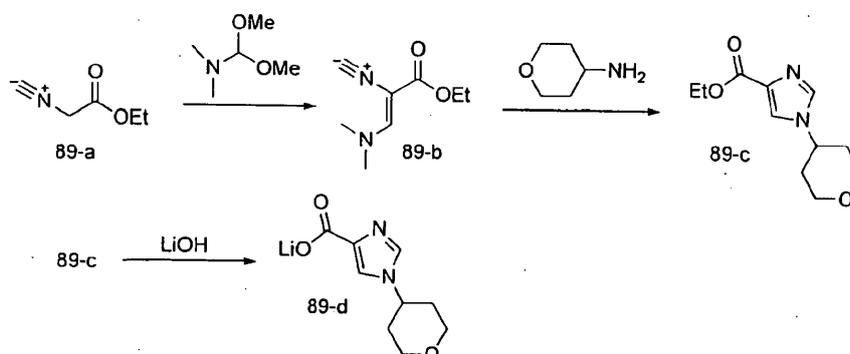
Etapa 3: A una suspensión de óxido de cobre (1,20 g, 8,40 mmol) y 1,10-fenantrolina (3,03 g, 16,80 mmol) en THF (400 ml) purgada con nitrógeno se le añadieron secuencialmente el intermedio 88-c (7,27 g, 60,0 mmol) e isocianoacetato de etilo (9,2 ml, 84 mmol). Después de agitar a 70 °C durante 18 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre una capa de Celite. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 88-d en forma de un sólido de color amarillo claro. MS *m/z* M+1 = 235,0

Etapa 4: A una solución del intermedio 88-d (10,47 g, 44,7 mmol) en THF se le añadió LiOH acuoso 2 N (24,6 ml, 49,2 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Las fracciones orgánicas se descartaron y la capa acuosa se concentró al vacío para proporcionar sal de litio del ácido 1-(4-fluorofenil)-1*H*-imidazol-4-carboxílico (88-e) en forma de un sólido de color amarillo claro. MS *m/z* M+1 = 207

EJEMPLO DE REFERENCIA 85

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de sal de litio del ácido 1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-imidazol-4-carboxílico (89-d)

Esquema 89: Síntesis de 89-d



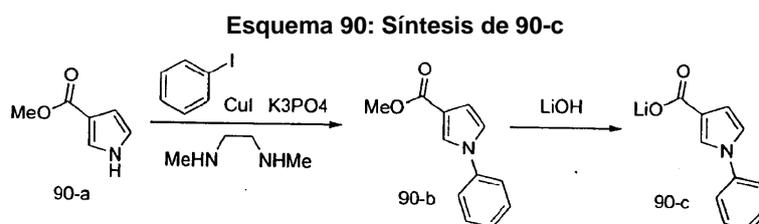
Etapa 1: A una solución de 2-isocianoacetato de etilo 89-a (5 g, 44,2 mmol) en etanol anhidro (50 ml) a 0 °C se le añadió 1,1-dimetoxi-N,N-dimetilmetanamina (10,53 g, 88 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre aluminio neutro proporcionó el intermedio 89-b en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2: En un tubo de sello se añadieron el intermedio 89-b (1,00 g, 5,95 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (1,80 g, 17,84 mmol). El tubo se cargó con nitrógeno, se cerró herméticamente y se calentó a 70 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para proporcionar el intermedio 89-c en forma de un sólido de color beige.

Etapa 3: A una solución del intermedio 89-c (0,72 g, 3,22 mmol) en una mezcla 3:1 de metanol/agua se le añadió LiOH (0,116 g, 4,83 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar sal de litio del ácido 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-imidazol-4-carboxílico (89-d) en forma de una espuma de color blanco. MS m/z M+1 = 197,0

EJEMPLO DE REFERENCIA 86

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de sal de litio del ácido 1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (90-c)



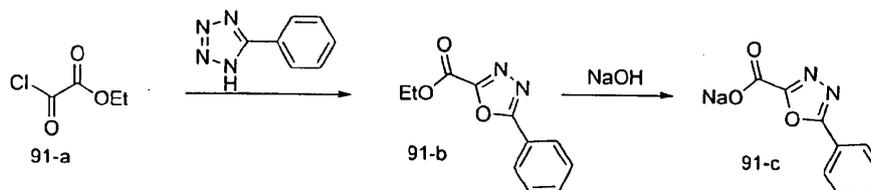
Etapa 1: En un tubo de sello seco se añadieron 1H-pirrol-3-carboxilato de metilo 90-a (150 mg, 1,199 mmol), yoduro de cobre (I) (11,4 mg, 0,060 mmol), K_3PO_4 (534 mg, 2,52 mmol), yodobenceno (160 μ l, 1,439 mmol) y tolueno (1,2 ml). Se burbujó nitrógeno a través de la mezcla durante 5 min seguido de la adición de N,N' -dimetiletano-1,2-diamina (21 mg, 0,240 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la reacción se agitó durante una noche a 100 °C. Después se diluyó con acetato de etilo y se filtró sobre una capa de Celite. El filtrado se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el intermedio 90-b. MS m/z M+1 = 202,2

Etapa 2: A una solución del intermedio 90-b (241 mg, 1,198 mmol) en una mezcla 2:1 de THF/agua se le añadió LiOH (92 mg, 3,832 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en agua, se extrajo con diclorometano y éter dietílico y los extractos orgánicos se descartaron. La fase acuosa se acidificó a pH 2 usando HCl acuoso al 37 % y se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron al vacío para dar sal de litio del ácido 1-fenil-1H-pirrol-3-carboxílico (90-c) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z M+Na = 210,2

EJEMPLO DE REFERENCIA 87

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de sal sódica del ácido 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (91-c)

5

Esquema 91: Síntesis de 91-c

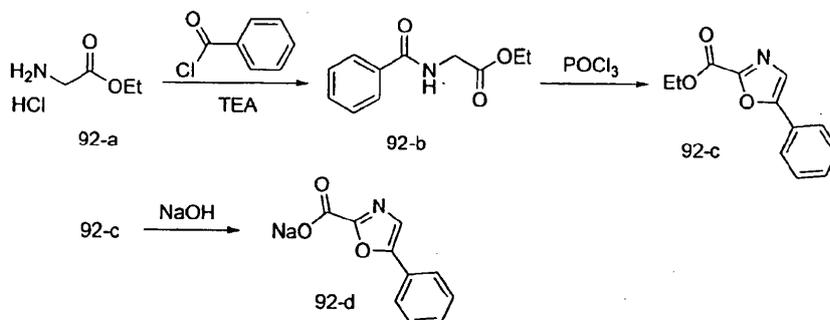
Etapa 1: A una solución de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo 91-a (5,61 g, 41,1 mmol) en tolueno se le añadió 5-fenil-1H-tetrazol (6,00 g, 41,1 mmol). Después de agitar a reflujo durante 2 horas, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó dos veces con HCl acuoso 1 N, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 91-b en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* M+1 = 219,1

Etapa 2: A una solución del intermedio 91-b (1,40 g, 6,42 mmol) en THF se le añadió NaOH acuoso 1 N (6,7 ml, 6,74 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró al vacío para proporcionar sal sódica del ácido 5-fenil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxílico (91-c) en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* M+1 = 191,1

EJEMPLO DE REFERENCIA 88

20

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de sal sódica del ácido 5-feniloxazol-2-carboxílico (92-d)

Esquema 92: Síntesis de 92-d

25

Etapa 1: A una solución de clorhidrato de glicina etil éster 92-a (4,64 g, 33,2 mmol) en diclorometano a 0 °C se le añadieron secuencialmente cloruro de benzoílo (3,22 ml, 27,7 mmol) y TEA (11,49 ml, 83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y agua; la capa orgánica se separó, se lavó dos veces con HCl acuoso 1 N seguido de agua y lavado de salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar el intermedio 92-b en forma de un aceite.

Etapa 2: A una solución del intermedio 92-b (1,10 g, 4,68 mmol) en tolueno (5,0 ml) se le añadió oxicloruro de fósforo (2,18 ml, 23,38 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso saturado; la capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 92-c en forma de un sólido de color blanco. MS *m/z* M+1 = 218,1

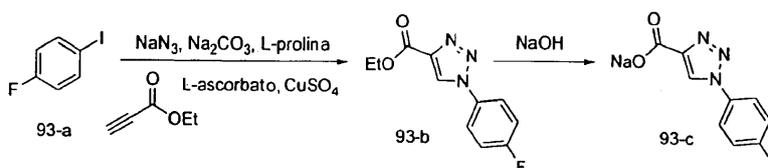
Etapa 2: A una solución del intermedio 92-c (200 mg, 0,921 mmol) en THF se le añadió NaOH acuoso 1 N (1,1 ml, 1,105 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para dar sal sódica del ácido 5-feniloxazol-2-carboxílico (92-d) en forma de un sólido de color blanco. MS m/z M+1 = 190,2

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 89

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de sal sódica del ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (93-c)

10

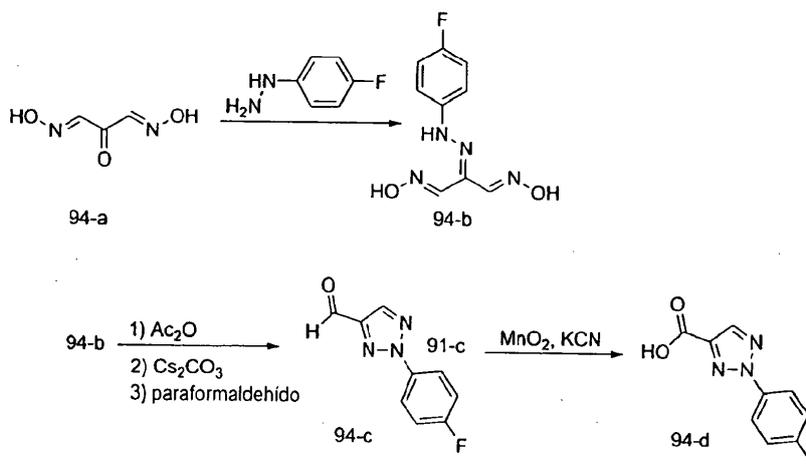
Esquema 93: Síntesis de 93-c

Etapa 1: A una solución de 1-fluoro-4-yodobenceno 93-a (0,926 g, 4,17 mmol) en DMSO (4,0 ml) y agua (0,44 ml) se le añadieron secuencialmente azida sódica (0,325 g, 5,01 mmol), carbonato sódico (0,088 g, 0,833 mmol), L-prolina (0,096 g, 0,833 mmol), propiolato de etilo (0,409 g, 4,17 mmol), L-ascorbato sódico (0,207 g, 1,043 mmol) y sulfato de cobre (II) (0,052 g, 0,208 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 18 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron amoniaco acuoso (1 ml), acetato de etilo (25 ml) y agua (20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase inversa proporcionó el intermedio 93-b. MS m/z M+1 = 236,1.

Etapa 2: A una solución del intermedio 93-b (200 mg, 0,850 mmol) en THF se le añadió NaOH acuoso 2 N (0,425 ml, 0,850 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar sal sódica del ácido 1-(4-fluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (93-c) en forma de un sólido de color amarillo. MS m/z M+Na = 230,0

EJEMPLO DE REFERENCIA 90

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de sal sódica del ácido 2-(4-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (94-d)

Esquema 94: Síntesis de 94-d

35

Etapa 1: A una solución de 94-a (1,75 g, 15,08 mmol) en etanol (16 ml) se le añadió 4-fluorofenilhidrazina (1,90 g,

15,08 mmol) y la reacción se agitó a 70 °C durante 30 minutos. Se añadió agua (16 ml), la mezcla de reacción se calentó a 85 °C, se concentró en un tercio y se enfrió en un baño de hielo. Se formó un precipitado de color amarillo y se recogió por filtración. El precipitado se disolvió en una mezcla al 25 % de etanol/tolueno (40 ml). El matraz se equipó con un condensador y un purgador Dean-Stark y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que todo el etanol se recogió en el purgador Dean-Stark. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente; se formó un precipitado y el intermedio 94-b se recogió por filtración en forma de un sólido de color pardo.

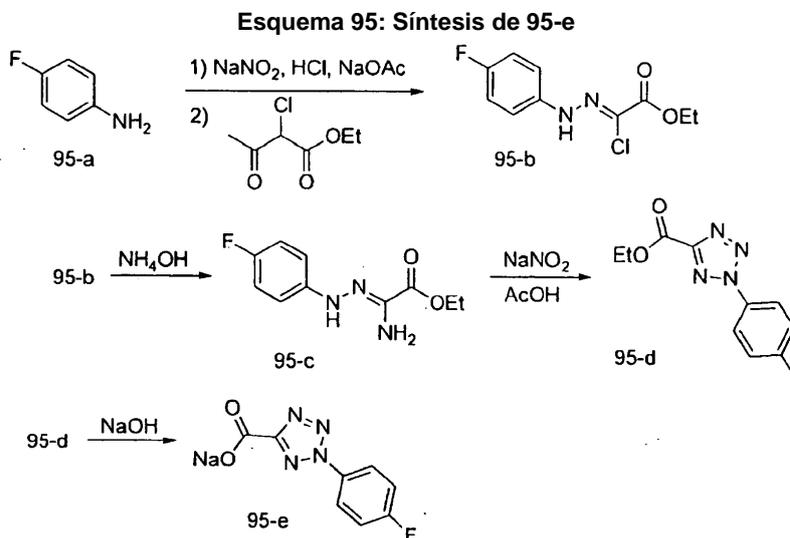
Etapa 2: Una solución del intermedio 94-b (1,64 g, 7,32 mmol) en anhídrido acético (13,8 ml, 146 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con agua (60 ml), se agitó durante 30 min y el precipitado resultante se recogió por filtración. El sólido se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron; la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF y se añadió carbonato de cesio (2,62 g, 8,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se filtró. El filtrado se concentró al vacío; el residuo se disolvió en éter dietílico y se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El sólido resultante se disolvió en HCl acuoso 2 M (50 ml), se añadió paraformaldehído (0,433 g, 14,41 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 94-c en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Etapa 3: A una solución del intermedio 94-c (300 mg, 1,569 mmol) en metanol (15 ml) a 0 °C se le añadieron cianuro potásico (171 mg, 2,62 mmol) y óxido de manganeso (IV) (1078 mg, 12,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se filtró sobre una capa de Celite y la torta se aclaró con metanol. El filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice proporcionó sal sódica del ácido 2-(4-fluorofenil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (94-d) en forma de un sólido de color amarillo pálido. MS *m/z* M+1 = 244,2

EJEMPLO DE REFERENCIA 91

El siguiente ejemplo ilustra la preparación de sal sódica del ácido 2-(4-fluorofenil)-2H-tetrazol-5-carboxílico (95-e)

30



Etapa 1: A una solución de 4-fluoroanilina 95-a (2,00 g, 18,00 mmol) en etanol (5,7 ml) y agua (2,0 ml) se le añadió HCl acuoso al 37 % (3,7 ml, 45,0 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió a -5 °C. A la mezcla se le añadió gota a gota nitrato sódico acuoso 5 N (3,96 ml, 19,80 mmol) seguido de una adición de acetato sódico acuoso 6 N (9,0 ml, 54,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a 0 °C, después se añadió 2-cloro-3-oxobutanoato de etilo (2,96 g, 18,00 mmol) y la agitación continuó durante una noche a 27 °C. Se añadió THF (20 ml) y la mezcla de reacción se calentó hasta 40 °C y se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se separó y se descartó. La capa orgánica contenía el intermedio 95-b en forma de una solución de THF. MS *m/z* M+Na = 267,1

40

Etapa 2: A una solución del intermedio 95-b (4,40 g, 18 mmol) en THF se le añadió NH₄OH acuoso al 25 % (16 ml,

108 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se transfirió a un embudo de separación. La capa acuosa se separó y se descartó. La capa orgánica se concentró y el residuo se trituró con una mezcla de éter dietílico/hexanos; se formó el precipitado y el intermedio 95-c se recogió en forma de un sólido de color rojo ladrillo.

5

Etapa 3: A una solución del intermedio 95-c (1,36 g, 6,04 mmol) en THF (27 ml) se le añadió ácido acético (1,1 ml, 18,12 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 85 °C. A la reacción se le añadió nitrito sódico acuoso 2,6 N (2,8 ml, 7,25 mmol), la mezcla se agitó a 85 °C durante 4 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice proporcionó el intermedio 95-d en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* M+Na = 258,9

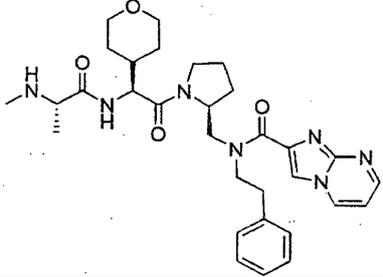
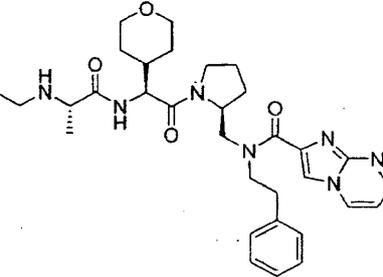
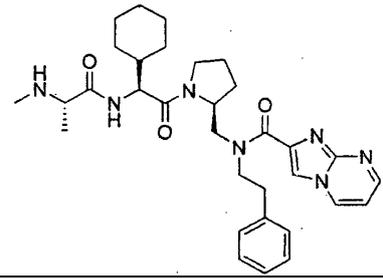
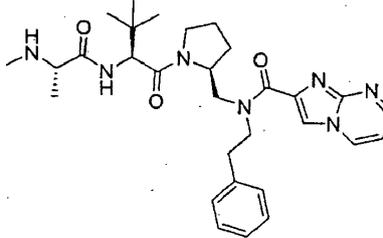
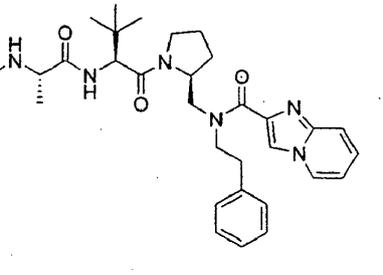
Etapa 4: A una solución del intermedio 95-d (840 mg, 3,56 mmol) en THF se le añadió NaOH acuoso 2 N (1,78 ml, 3,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 18 horas y se concentró al vacío para proporcionar sal sódica del ácido 2-(4-fluorofenil)-2*H*-tetrazol-5-carboxílico (95-e) en forma de un sólido de color amarillo. MS *m/z* M+1 = 209,1

Los compuestos preparados de acuerdo con los procedimientos anteriores, o modificaciones secundarias de los mismos, se ilustran en la tabla 1. Serán evidentes para un experto en la técnica modificaciones secundarias con respecto a los procedimientos anteriores y el uso de los materiales de partida apropiados según sea necesario para lograr los compuestos de la tabla 1.

En la siguiente tabla 1, los compuestos de referencia están marcados con "*".

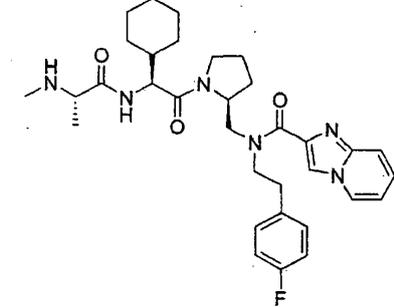
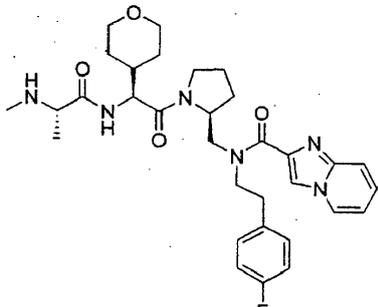
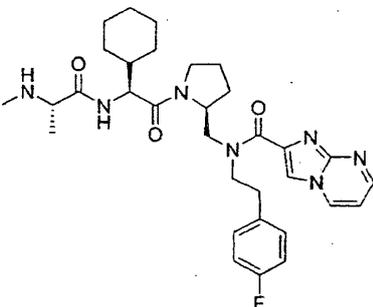
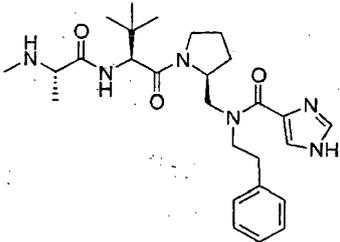
25

TABLA 1		
Comp. n.º	Estructura	MS
1*	The chemical structure of compound 1* is a complex molecule. It features a central benzene ring connected to a tetrazole ring. This tetrazole ring is further linked to a piperidine ring, which is connected to a carbonyl group. This carbonyl group is part of a chain that includes a cyclohexane ring and another carbonyl group. The chain ends with a methylamino group (-NHCH ₃).	M+1 = 588,5
2*	The chemical structure of compound 2* is very similar to compound 1*. It has the same core structure, but the methylamino group (-NHCH ₃) is replaced by an ethylamino group (-NHCH ₂ CH ₃).	M+1 = 588,4

Comp. n.º	Estructura	MS
3*		M+1 = 576,4
4*		M+1 = 590,4
5*		M+1 = 574,4
6*		M+1 = 548,4
7*		M+1 = 547,5

Comp. n.º	Estructura	MS
8*	<p>Chemical structure of compound 8*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a side chain containing a tert-butyl group, a secondary amide, and a methyl group. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is further connected to a carbonyl group. This carbonyl is part of a larger amide system that includes a benzimidazole ring system and a benzyl group.</p>	M+1 = 546,5
9	<p>Chemical structure of compound 9: Similar to compound 8*, but the benzimidazole ring system is replaced by a benzamide group (a benzene ring attached to a carbonyl group, which is further attached to an NH group).</p>	M+1 = 550,1
10*	<p>Chemical structure of compound 10*: Similar to compound 8*, but the benzimidazole ring system is replaced by a benzotriazole ring system, and the benzyl group is substituted with a 4-fluorophenyl group.</p>	M+1 = 566,4
11*	<p>Chemical structure of compound 11*: Similar to compound 10*, but the 4-fluorophenyl group is substituted with a 2-fluorophenyl group.</p>	M+1 = 566,4
12*	<p>Chemical structure of compound 12*: Similar to compound 10*, but the 4-fluorophenyl group is substituted with a 3-fluorophenyl group.</p>	M+1 = 566,4

Comp. n.º	Estructura	MS
13*	<p>Chemical structure of compound 13*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a benzimidazole ring system. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chain containing a cyclohexane ring and a methylamino group. The chain also includes a carbonyl group and a methyl group.</p>	M+1 = 573,5
14*	<p>Chemical structure of compound 14*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a benzimidazole ring system. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chain containing a tert-butyl group and a methylamino group. The chain also includes a carbonyl group and a methyl group.</p>	M+1 = 562,4
15*	<p>Chemical structure of compound 15*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a benzimidazole ring system. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chain containing a tert-butyl group and a methylamino group. The chain also includes a carbonyl group and a methyl group.</p>	M+1 = 551,5
16*	<p>Chemical structure of compound 16*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a benzimidazole ring system. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chain containing a tert-butyl group and a methylamino group. The chain also includes a carbonyl group and a methyl group.</p>	M+1 = 547,4
17*	<p>Chemical structure of compound 17*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a benzimidazole ring system. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chain containing a tert-butyl group and a methylamino group. The chain also includes a carbonyl group and a methyl group.</p>	M+1 = 565,4

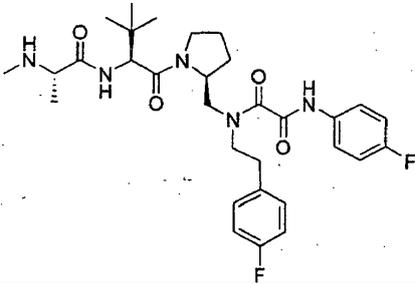
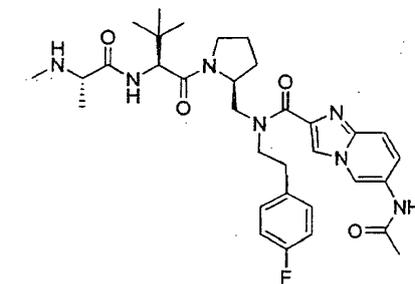
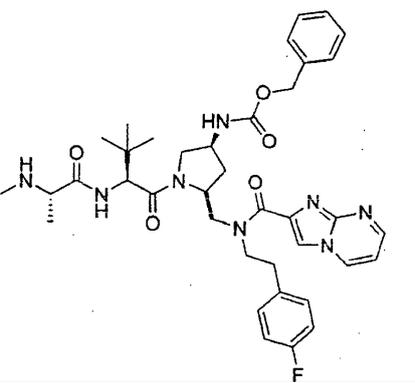
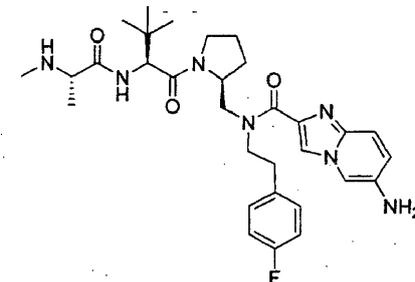
Comp. n.º	Estructura	MS
* 18		M+1 = 591,4
19*		M+1 = 593,4
20*		M+1 = 592,4
21*		M+1 = 497,2

Comp. n.º	Estructura	MS
22*	<p>Chemical structure of compound 22*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chiral center (with a methyl group and a hydrogen atom on a dashed bond) which is part of a chain containing two amide groups. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a benzyl group and a carbonyl group. This carbonyl group is further linked to a benzimidazole ring system.</p>	M+1 = 497,2
23*	<p>Chemical structure of compound 23*: Similar to 22*, but the benzimidazole ring is replaced by an imidazole ring.</p>	M+1 = 496,4
24*	<p>Chemical structure of compound 24*: Similar to 22*, but the benzimidazole ring is replaced by a benzotriazole ring.</p>	M+1 = 546,2
* 25	<p>Chemical structure of compound * 25: Similar to 22*, but the benzimidazole ring is replaced by a 4-methyl-1H-benzimidazole ring.</p>	M+1 = 560,4
26*	<p>Chemical structure of compound 26*: Similar to 22*, but the benzimidazole ring is replaced by a 1-methyl-1H-benzimidazole ring.</p>	M+1 = 560,4

Comp. n.º	Estructura	MS
27*	<p>Chemical structure of compound 27*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is part of a chain containing a tert-butyl group and a methyl group. The other nitrogen is connected to a carbonyl group, which is further linked to a benzimidazole ring system. A benzyl group is attached to the nitrogen of the benzimidazole.</p>	M+1 = 546,2
28*	<p>Chemical structure of compound 28*: Similar to 27*, but the benzimidazole ring is replaced by a benzotriazole ring system.</p>	M+1 = 548,5
29*	<p>Chemical structure of compound 29*: The central pyrrolidine ring is replaced by a cyclohexane ring. The chain containing the tert-butyl and methyl groups is also present.</p>	M+1 = 573,4
30*	<p>Chemical structure of compound 30*: Similar to 27*, but the benzimidazole ring is replaced by a 4-methylimidazo[1,2-a]pyridine ring system.</p>	M+1 = 561,4
31*	<p>Chemical structure of compound 31*: Similar to 30*, but the 4-methylimidazo[1,2-a]pyridine ring is replaced by a 5-methylimidazo[1,2-a]pyridine ring system.</p>	M+1 = 561,4

Comp. n.º	Estructura	MS
32*	<p>Chemical structure of compound 32*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a benzyl group. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is linked to a chiral center. This chiral center is also bonded to a methyl group, a methylamino group, and another carbonyl group. The second carbonyl group is linked to a benzyl group. The benzyl group is further linked to a pyridine ring, which has a fluorine atom at the 5-position.</p>	M+1 = 565,4
33*	<p>Chemical structure of compound 33*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a benzyl group. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is linked to a chiral center. This chiral center is also bonded to a methyl group, a methylamino group, and another carbonyl group. The second carbonyl group is linked to a benzyl group. The benzyl group is further linked to a pyridine ring.</p>	M+1 = 560,4
34*	<p>Chemical structure of compound 34*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a benzyl group. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is linked to a chiral center. This chiral center is also bonded to a methyl group, a methylamino group, and another carbonyl group. The second carbonyl group is linked to a benzyl group. The benzyl group is further linked to a pyridine ring.</p>	M+1 = 511,4
35*	<p>Chemical structure of compound 35*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a benzyl group. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is linked to a chiral center. This chiral center is also bonded to a methyl group, a methylamino group, and another carbonyl group. The second carbonyl group is linked to a benzyl group. The benzyl group is further linked to a pyridine ring.</p>	M+1 = 548,5
36*	<p>Chemical structure of compound 36*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a benzyl group. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is linked to a chiral center. This chiral center is also bonded to a methyl group, a methylamino group, and another carbonyl group. The second carbonyl group is linked to a benzyl group. The benzyl group is further linked to a pyridine ring, which has a fluorine atom at the 4-position.</p>	M+1 = 568,5

Comp. n.º	Estructura	MS
37*	<p>Chemical structure of compound 37*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a tert-butyl group and a (S)-1-amino-2-methylpropanoate moiety. The other nitrogen is substituted with a (S)-1-amino-2-methylpropanoate moiety and a side chain consisting of a methylene group, a carbonyl group, and a 1H-imidazo[4,5-b]pyridine ring system. The imidazopyridine ring is further substituted with a 4-fluorophenylmethyl group.</p>	M+1 = 552,5
38*	<p>Chemical structure of compound 38*: Similar to 37*, but the amino group of the first propanoate moiety is methylated (N-methyl). The second propanoate moiety is also methylated (N-methyl). The side chain is identical to 37*.</p>	M+1 = 566,5
39*	<p>Chemical structure of compound 39*: Similar to 38*, but the imidazopyridine ring is substituted with a 5-fluorophenylmethyl group instead of a 4-fluorophenylmethyl group.</p>	M+1 = 583,4
40*	<p>Chemical structure of compound 40*: Similar to 38*, but the imidazopyridine ring is substituted with a 4-fluorophenylmethyl group. The amino group of the first propanoate moiety is methylated (N-methyl). The second propanoate moiety is also methylated (N-methyl).</p>	M+1 = 529,5
41	<p>Chemical structure of compound 41: Similar to 38*, but the imidazopyridine ring is substituted with a 4-methoxyphenylmethyl group instead of a 4-fluorophenylmethyl group. The amino group of the first propanoate moiety is methylated (N-methyl). The second propanoate moiety is also methylated (N-methyl).</p>	M+1 = 598,5

Comp. n.º	Estructura	MS
42		M+1 = 586,5
43*		M+1 = 622,6
44*		M+1 = 715,5
45*		M+1 = 580,5

Comp. n.º	Estructura	MS
46*	<p>The structure of compound 46* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a tert-butyl group and a (1S,2S)-2-(dimethylamino)propanoate group. The other nitrogen is linked via a methylene group to a carbonyl group, which is further connected to a 2-phenyl-1H-imidazole-4-ol moiety. The phenyl ring of the imidazole is substituted with a para-fluoro group.</p>	M+1 = 582,5
47*	<p>The structure of compound 47* is similar to 46*, but the imidazole ring is substituted with a benzyl group at the 2-position instead of a hydroxyl group. The rest of the molecule, including the pyrrolidine core and the tert-butyl/DMAP side chain, remains the same.</p>	M+1 = 672,5
48*	<p>The structure of compound 48* is similar to 46*, but the imidazole ring is substituted with a phenyl group at the 2-position instead of a hydroxyl group. The rest of the molecule remains the same.</p>	M+1 = 641,5
49*	<p>The structure of compound 49* is similar to 47*, but the imidazole ring is substituted with a benzamide group at the 2-position instead of a benzyl group. The rest of the molecule remains the same.</p>	M+1 = 685,5

Comp. n.º	Estructura	MS
50*	<p>The structure of compound 50* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a tert-butyl group and a methylamino group (CH₂NHCH₃). The other nitrogen is linked via a methylene group to a carbonyl group. This carbonyl is further connected to a 1,2,4-triazole ring, which is substituted at the 5-position with a 4-fluorophenyl group and at the 3-position with a phenyl group.</p>	M+1 = 592,5
51*	<p>The structure of compound 51* is similar to 50*, but the triazole ring is replaced by a pyridine ring. The pyridine ring is substituted at the 3-position with a 4-fluorophenyl group and at the 5-position with a methoxy group (-OCH₃).</p>	M+1 = 595,5
52*	<p>The structure of compound 52* is similar to 51*, but the pyridine ring is replaced by an imidazole ring. The imidazole ring is substituted at the 2-position with a 4-fluorophenyl group and at the 4-position with a methoxy group (-OCH₃).</p>	M+1 = 621,5
53*	<p>The structure of compound 53* is similar to 51*, but the pyridine ring is replaced by a benzimidazole ring. The benzimidazole ring is substituted at the 2-position with a 4-fluorophenyl group and at the 4-position with a phenoxy group (-OC₆H₅).</p>	M+1 = 658,5

Comp. n.º	Estructura	MS
54*	<p>The structure of compound 54* features a central piperidine ring. One nitrogen of the piperidine is substituted with a 2-(4-fluorophenyl)ethyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)ethyl group. The piperidine ring is also substituted at the 2-position with a 2-(2S,3S)-2-amino-3-methylbutanamide group.</p>	M+1 = 619,6
55*	<p>The structure of compound 55* features a central piperidine ring. One nitrogen of the piperidine is substituted with a 2-(4-fluorophenyl)ethyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl group. The piperidine ring is also substituted at the 2-position with a 2-(2S,3S)-2-amino-3-methylbutanamide group and a 2-oxoethyl group.</p>	M+1 = 623,5
56*	<p>The structure of compound 56* features a central piperidine ring. One nitrogen of the piperidine is substituted with a 2-(4-fluorophenyl)ethyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl group. The piperidine ring is also substituted at the 2-position with a 2-(2S,3S)-2-amino-3-methylbutanamide group and a 2-oxoethyl group that is further substituted with a phenyl ring.</p>	M+1 = 699,5
57*	<p>The structure of compound 57* features a central piperidine ring. One nitrogen of the piperidine is substituted with a 2-(4-fluorophenyl)ethyl group. The other nitrogen is substituted with a 2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl group. The piperidine ring is also substituted at the 2-position with a 2-(2S,3S)-2-amino-3-methylbutanamide group.</p>	M+1 = 566,6

Comp. n.º	Estructura	MS
58*	<p>Chemical structure of compound 58*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is part of a cyclic amide system with a methyl group and a methoxy group. The other nitrogen is substituted with a (4-fluorophenyl)methyl group and a 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylmethyl group.</p>	M+1 = 567,5
59*	<p>Chemical structure of compound 59*: Similar to 58*, but the pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a methoxy group. The nitrogen is also substituted with a (4-fluorophenyl)methyl group and a 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylmethyl group. Additionally, the nitrogen is bonded to a benzylsulfonamide group (-NH-SO₂-Ph).</p>	M+1 = 721,5
60*	<p>Chemical structure of compound 60*: Similar to 58*, but the pyrrolidine ring is substituted with a methoxy group. The nitrogen is substituted with a (4-fluorophenyl)methyl group and a 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylmethyl group.</p>	M+1 = 553,5
61*	<p>Chemical structure of compound 61*: Similar to 58*, but the pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group. The nitrogen is substituted with a (4-fluorophenyl)methyl group and a 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylmethyl group.</p>	M+1 = 591,5
62*	<p>Chemical structure of compound 62*: Similar to 58*, but the pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a methoxy group. The nitrogen is substituted with a (4-fluorophenyl)methyl group and a 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylmethyl group.</p>	M+1 = 566,5

Comp. n.º	Estructura	MS
63*	<p>The structure of compound 63* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chain consisting of a carbonyl group, a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom, and another carbonyl group. The second nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is further connected to a methylene group and then to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a 5-membered ring containing two other nitrogens and a carbonyl group. This ring is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 2-fluoropyrimidin-5-yl group.</p>	M+1 = 584,5
64*	<p>The structure of compound 64* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chain consisting of a carbonyl group, a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom, and another carbonyl group. The second nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is further connected to a methylene group and then to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a 5-membered ring containing one other nitrogen and an oxygen atom. This ring is substituted with a phenyl group and a 4-fluorophenyl group.</p>	M+1 = 592,5
65*	<p>The structure of compound 65* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chain consisting of a carbonyl group, a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom, and another carbonyl group. The second nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is further connected to a methylene group and then to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a 5-membered ring containing two other nitrogens and a carbonyl group. This ring is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 4-fluorophenoxy group.</p>	M+1 = 676,6
66*	<p>The structure of compound 66* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chain consisting of a carbonyl group, a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom, and another carbonyl group. The second nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is further connected to a methylene group and then to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a 5-membered ring containing two other nitrogens and a carbonyl group. This ring is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 4-fluorophenyl group.</p>	M+1 = 609,5

Comp. n.º	Estructura	MS
67*	<p>Chemical structure of compound 67* is a complex molecule. It features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a chain containing a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom on a dashed bond. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is connected to another carbonyl group. This second carbonyl is bonded to a benzimidazole ring system. A para-fluorophenyl group is attached to the benzimidazole ring via a methylene bridge.</p>	M+1 = 555,6
68*	<p>Chemical structure of compound 68* is similar to 67*. It features a central pyrrolidine ring. One nitrogen is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a chain containing a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom on a dashed bond. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is connected to another carbonyl group. This second carbonyl is bonded to an indole ring system. A para-fluorophenyl group is attached to the indole ring via a methylene bridge.</p>	M+1 = 564,5
69*	<p>Chemical structure of compound 69* is similar to 67*. It features a central pyrrolidine ring. One nitrogen is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a chain containing a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom on a dashed bond. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is connected to another carbonyl group. This second carbonyl is bonded to a benzimidazole ring system. A para-fluorophenyl group is attached to the benzimidazole ring via a methylene bridge. Additionally, the nitrogen atom of the pyrrolidine ring is bonded to a benzamide group (a benzene ring attached to a carbonyl group, which is attached to an NH group).</p>	M+1 = 684,5
70*	<p>Chemical structure of compound 70* is similar to 69*. It features a central pyrrolidine ring. One nitrogen is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a chain containing a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom on a dashed bond. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is connected to another carbonyl group. This second carbonyl is bonded to a benzimidazole ring system. A para-fluorophenyl group is attached to the benzimidazole ring via a methylene bridge. Additionally, the nitrogen atom of the pyrrolidine ring is bonded to an acetamide group (a methyl group attached to a carbonyl group, which is attached to an NH group).</p>	M+1 = 622,5

Comp. n.º	Estructura	MS
71*	<p>The structure of compound 71* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group. The other nitrogen is substituted with a 2-(4-fluorophenyl)ethyl group. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group. The 3-position of the pyrrolidine ring is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group. The 4-position of the pyrrolidine ring is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group.</p>	M+ 1 = 668,5
72*	<p>The structure of compound 72* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group. The other nitrogen is substituted with a 2-(4-fluorophenyl)ethyl group. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group. The 3-position of the pyrrolidine ring is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group. The 4-position of the pyrrolidine ring is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group.</p>	M+1 = 611,5
73*	<p>The structure of compound 73* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group. The other nitrogen is substituted with a 2-(4-fluorophenyl)ethyl group. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group. The 3-position of the pyrrolidine ring is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group. The 4-position of the pyrrolidine ring is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group.</p>	M+1 = 531,5
74*	<p>The structure of compound 74* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group. The other nitrogen is substituted with a 2-(4-fluorophenyl)ethyl group. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group. The 3-position of the pyrrolidine ring is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group. The 4-position of the pyrrolidine ring is substituted with a 1-methyl-2-(methylamino)propanoate group.</p>	M+1 = 586,4

Comp. n.º	Estructura	MS
75*	<p>Chemical structure of compound 75*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a methylamino group (-NHCH₃) and a methyl group (-CH₃). The other nitrogen is part of a chain containing a carbonyl group, a methoxy group (-OMe), and a secondary amide linkage (-NH-). This chain is further connected to a benzimidazole ring system, which is substituted with a 4-fluorophenyl group (-CH₂-C₆H₄-F).</p>	M+1 = 557,5
76*	<p>Chemical structure of compound 76*: Similar to 75*, but the methoxy group (-OMe) is replaced by an ethoxy group (-OEt). The rest of the structure, including the pyrrolidine ring, amide chain, and benzimidazole core with a 4-fluorophenyl substituent, remains the same.</p>	M+1 = 545,5
77*	<p>Chemical structure of compound 77*: Similar to 75*, but the benzimidazole ring system is substituted with a phenyl group (-CH₂-C₆H₅) instead of a 4-fluorophenyl group. The methoxy group (-OMe) is present.</p>	M+1 = 594,4
78*	<p>Chemical structure of compound 78*: Similar to 76*, but the benzimidazole ring system is substituted with a pyridine ring instead of a 4-fluorophenyl group. The ethoxy group (-OEt) is present.</p>	M+1 = 581,4
79*	<p>Chemical structure of compound 79*: Similar to 76*, but the benzimidazole ring system is substituted with a 4-fluorophenyl group (-CH₂-C₆H₄-F) and a 3-fluorophenyl group (-CH₂-C₆H₄-F) instead of a single 4-fluorophenyl group. The ethoxy group (-OEt) is present.</p>	M+1 = 625,5

Comp. n.º	Estructura	MS
80*	<p>Chemical structure of compound 80*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is part of a chain containing a chiral center with a methyl group (wedge), a hydrogen (dash), and a methylamino group (NH-CH3). The other nitrogen of the pyrrolidine is linked to a carbonyl group, which is further connected to a 4-fluorophenyl ring. The pyrrolidine ring also has an ethoxy group (OEt) attached to the carbon adjacent to the nitrogen.</p>	M+1 = 600,5
81*	<p>Chemical structure of compound 81*: Similar to 80*, but the 4-fluorophenyl ring is replaced by a 4-fluorophenyl ring connected to a 5-membered imidazole ring system.</p>	M+1 = 571,5
82*	<p>Chemical structure of compound 82*: Similar to 80*, but the pyrrolidine ring is substituted with a tert-butyl group and a 4-fluorophenoxy group (a 4-fluorophenyl ring connected to an oxygen atom).</p>	M+1 = 639,5
83*	<p>Chemical structure of compound 83*: Similar to 82*, but the 4-fluorophenoxy group is replaced by a 5-membered imidazole ring system.</p>	M+1 = 665,5

Comp. n.º	Estructura	MS
84*	<p>The structure of compound 84* features a central pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a 4-fluorophenyl group. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a nitrogen atom. This nitrogen is further substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring. The 3-position of the pyrrolidine ring is substituted with a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a nitrogen atom. This nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyrrolidine ring is substituted with a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a nitrogen atom. This nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring.</p>	M+1 = 675,5
85*	<p>The structure of compound 85* features a central pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a 4-fluorophenyl group. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a nitrogen atom. This nitrogen is further substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring. The 3-position of the pyrrolidine ring is substituted with a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a nitrogen atom. This nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyrrolidine ring is substituted with a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a nitrogen atom. This nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring.</p>	M+1 = 531,5
86*	<p>The structure of compound 86* features a central pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a 4-fluorophenyl group. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a nitrogen atom. This nitrogen is further substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring. The 3-position of the pyrrolidine ring is substituted with a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a nitrogen atom. This nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyrrolidine ring is substituted with a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a nitrogen atom. This nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring.</p>	M+1 = 648,5
87*	<p>The structure of compound 87* features a central pyrrolidine ring. The nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a 4-fluorophenyl group. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a nitrogen atom. This nitrogen is further substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring. The 3-position of the pyrrolidine ring is substituted with a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a nitrogen atom. This nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring. The 4-position of the pyrrolidine ring is substituted with a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a nitrogen atom. This nitrogen is substituted with a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring.</p>	M+1 = 728,5

Comp. n.º	Estructura	MS
88*	<p>The structure of compound 88* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chiral center (with a methyl group on a dashed bond and a hydrogen on a wedged bond) which is part of a chain containing two amide groups. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is further connected to another nitrogen atom. This second nitrogen is part of a chain that includes a carbonyl group, a 1H-imidazole ring, and a 4-fluorophenyl group.</p>	M+1 = 591,4
89*	<p>The structure of compound 89* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chiral center (with a methyl group on a dashed bond and a hydrogen on a wedged bond) which is part of a chain containing two amide groups. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is further connected to another nitrogen atom. This second nitrogen is part of a chain that includes a carbonyl group, a 1,2,3,4-tetrahydro-1H-imidazole ring, and a 4-fluorophenyl group.</p>	M+1 = 674,5
90*	<p>The structure of compound 90* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chiral center (with a methyl group on a dashed bond and a hydrogen on a wedged bond) which is part of a chain containing two amide groups. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is further connected to another nitrogen atom. This second nitrogen is part of a chain that includes a carbonyl group, a 1,2,4-triazole ring, and a 4-fluorophenyl group.</p>	M+1 = 591,4
91*	<p>The structure of compound 91* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a chiral center (with a methyl group on a dashed bond and a hydrogen on a wedged bond) which is part of a chain containing two amide groups. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is further connected to another nitrogen atom. This second nitrogen is part of a chain that includes a carbonyl group, a 1,2,4-triazole ring, and a cyclopentane ring.</p>	M+1 = 583,5

Comp. n.º	Estructura	MS
92*	<p>Chemical structure of compound 92* is a complex molecule. It features a central pyrrolidine ring connected via a methylene group to a carbonyl group. This carbonyl is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is substituted with a 4-fluorophenyl group and a methyl group. The pyrrolidine ring is also substituted with a tert-butyl group and a chiral center (indicated by a dashed bond) attached to a methylamino group.</p>	M+1 = 529,4
93*	<p>Chemical structure of compound 93* is similar to 92*. It features a central pyrrolidine ring connected via a methylene group to a carbonyl group. This carbonyl is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is substituted with a 4-fluorophenyl group and a cyclohexyl group. The pyrrolidine ring is also substituted with a tert-butyl group and a chiral center (indicated by a dashed bond) attached to a methylamino group.</p>	M+1 = 597,4
94*	<p>Chemical structure of compound 94* is similar to 92*. It features a central pyrrolidine ring connected via a methylene group to a carbonyl group. This carbonyl is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is substituted with a 4-fluorophenyl group and an isopropyl group. The pyrrolidine ring is also substituted with a tert-butyl group and a chiral center (indicated by a dashed bond) attached to a methylamino group.</p>	M+1 = 557,4
95*	<p>Chemical structure of compound 95* is similar to 92*. It features a central pyrrolidine ring connected via a methylene group to a carbonyl group. This carbonyl is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The triazole ring is substituted with a 4-fluorophenyl group and a morpholine ring. The pyrrolidine ring is also substituted with a tert-butyl group and a chiral center (indicated by a dashed bond) attached to a methylamino group.</p>	M+1 = 599,4

Comp. n.º	Estructura	MS
96*	<p>The structure of compound 96* features a central pyrrolidine ring. Attached to the pyrrolidine nitrogen is a chain consisting of a carbonyl group, a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom (dashed bond), and another carbonyl group. The pyrrolidine ring also has a methoxy group at the 2-position and a side chain at the 3-position. This side chain includes a carbonyl group, a methylene group, and a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring is substituted with a methyl group and a (4-fluorophenyl)methyl group.</p>	M+1 = 651,4
97*	<p>The structure of compound 97* is very similar to 96*, but the methoxy group on the benzimidazole ring is replaced by a trifluoromethoxy group (-OCF₃).</p>	M+1 = 705,4
98*	<p>The structure of compound 98* is similar to 96*, but the benzimidazole ring is replaced by a 4-methyl-1,2,4-oxadiazole ring.</p>	M+1 = 530,3
99*	<p>The structure of compound 99* is similar to 96*, but the pyrrolidine ring has a methoxy group at the 2-position and a methyl group at the 3-position. The side chain at the 3-position is identical to that of 96*.</p>	M+1 = 641,4

Comp. n.º	Estructura	MS
100*	<p>Chemical structure of compound 100*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a methoxy group (OMe) and a (4-fluorophenoxy)methyl group. It is also linked via a methylene bridge to a nitrogen atom that is part of a chain containing a benzimidazole ring system and a (4-fluorophenyl)methyl group. The chain also includes a chiral center with a methyl group and a dimethylamino group.</p>	M+1 = 678,5
101*	<p>Chemical structure of compound 101*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a methyl group and a (4-fluorophenyl)methyl group. It is also linked via a methylene bridge to a nitrogen atom that is part of a chain containing a benzimidazole ring system and a (4-fluorophenyl)methyl group. The chain also includes a chiral center with a methyl group and a dimethylamino group.</p>	M+1 = 543,4
102*	<p>Chemical structure of compound 102*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a methoxy group (OMe) and a (4-fluorophenoxy)methyl group. It is also linked via a methylene bridge to a nitrogen atom that is part of a chain containing a benzimidazole ring system and a (4-fluorophenyl)methyl group. The chain also includes a chiral center with a methyl group and a dimethylamino group.</p>	M+1 = 677,5
103*	<p>Chemical structure of compound 103*: A complex molecule featuring a central pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is substituted with a cyclohexyl group and a (4-fluorophenyl)methyl group. It is also linked via a methylene bridge to a nitrogen atom that is part of a chain containing a benzimidazole ring system and a (4-fluorophenyl)methyl group. The chain also includes a chiral center with a methyl group and a dimethylamino group.</p>	M+1 = 610,3

Comp. n.º	Estructura	MS
104*	<p>The structure of compound 104* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group. The other nitrogen is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group. The 3-position of the pyrrolidine ring is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group.</p>	M+1 = 635,3
105*	<p>The structure of compound 105* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group. The other nitrogen is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group. The 3-position of the pyrrolidine ring is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group.</p>	M+1 = 687,1
106*	<p>The structure of compound 106* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group. The other nitrogen is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group. The 3-position of the pyrrolidine ring is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group.</p>	M+1 = 658,1
107*	<p>The structure of compound 107* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group. The other nitrogen is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group. The 2-position of the pyrrolidine ring is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group. The 3-position of the pyrrolidine ring is substituted with a (1S,2S)-2-(4-fluorophenyl)propanamide group.</p>	M+1 = 696,3

Comp. n.º	Estructura	MS
108*	<p>The structure of compound 108* features a central pyrrolidine ring. It is substituted with a methoxy group (OMe) and a 4-fluorophenoxy group. The nitrogen of the pyrrolidine is linked to a chain containing a chiral center with a methyl group and a methylamino group, and another chiral center with a methyl group. This chain is further connected to a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring, which is in turn linked to another 4-fluorophenyl group.</p>	M+1 = 721,1
109*	<p>The structure of compound 109* consists of a pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group. The nitrogen is connected to a chain with a chiral center bearing a methyl group and a methylamino group. This chain is further linked to a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring, which is connected to a phenyl ring.</p>	M+1 = 591,2
110*	<p>The structure of compound 110* features a pyrrolidine ring substituted with a cyclohexyl group. The nitrogen is connected to a chain with a chiral center bearing a methyl group and a methylamino group. This chain is further linked to a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring, which is connected to a phenyl ring.</p>	M+1 = 556,3
111*	<p>The structure of compound 111* features a pyrrolidine ring substituted with a tert-butyl group and a 4-(trifluoromethoxy)phenoxy group. The nitrogen is connected to a chain with a chiral center bearing a methyl group and a methylamino group. This chain is further linked to a 4-fluorophenyl group and a 1,2,4-triazole ring, which is connected to a phenyl ring.</p>	M+1 = 741,3

Comp. n.º	Estructura	MS
112*	<p>The structure of compound 112* features a central pyrrolidine ring. Attached to this ring are: a tert-butyl group, a (1S)-1-(dimethylamino)propan-2-ylidene group, a benzamide group (-NH-C(=O)-Ph), and a side chain consisting of a methylene group connected to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a 2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine system.</p>	M+1 = 703,1
113*	<p>The structure of compound 113* features a central pyrrolidine ring. Attached to this ring are: a tert-butyl group, a (1S)-1-(dimethylamino)propan-2-ylidene group, a cyclohexylmethyl group, and a side chain consisting of a methylene group connected to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a 2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine system.</p>	M+1 = 581,3
114*	<p>The structure of compound 114* features a central pyrrolidine ring. Attached to this ring are: a tert-butyl group, a (1S)-1-(dimethylamino)propan-2-ylidene group, a methoxy group (-OMe), and a side chain consisting of a methylene group connected to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a 2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine system. Additionally, there is a 4-fluorophenyl group attached to the pyrrolidine ring via an oxygen atom.</p>	M+1 = 667,1
115*	<p>The structure of compound 115* features a central pyrrolidine ring. Attached to this ring are: a tert-butyl group, a (1S)-1-(dimethylamino)propan-2-ylidene group, and a side chain consisting of a methylene group connected to a nitrogen atom. This nitrogen is part of a 2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine system. Additionally, there is a phenyl group attached to the imidazopyridine system.</p>	M+1 = 592,1

Comp. n.º	Estructura	MS
116*	<p>The structure of compound 116* features a central pyrrolidine ring. Attached to the pyrrolidine nitrogen is a chain containing a carbonyl group, a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom, and another carbonyl group. The pyrrolidine ring also has a 4-fluorophenoxy group attached to its carbon atom. The nitrogen of the pyrrolidine ring is further connected to a chain that includes a carbonyl group, a 1,2,4-triazole ring with a fluorine substituent, and a 4-fluorophenyl group.</p>	M+1 = 694,0
117*	<p>The structure of compound 117* features a central pyrrolidine ring. Attached to the pyrrolidine nitrogen is a chain containing a carbonyl group, a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom, and another carbonyl group. The pyrrolidine ring also has a 4-fluorophenyl group attached to its carbon atom. The nitrogen of the pyrrolidine ring is further connected to a chain that includes a carbonyl group, a 1,2,4-triazole ring with an oxygen atom at the 5-position, and a phenyl ring.</p>	M+1 = 593,2
118*	<p>The structure of compound 118* features a central pyrrolidine ring. Attached to the pyrrolidine nitrogen is a chain containing a carbonyl group, a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom, and another carbonyl group. The pyrrolidine ring also has a cyclohexane ring attached to its carbon atom. The nitrogen of the pyrrolidine ring is further connected to a chain that includes a carbonyl group, a 1,2,4-triazole ring with a fluorine substituent, and a 4-fluorophenyl group.</p>	M+1 = 636,2
119*	<p>The structure of compound 119* features a central pyrrolidine ring. Attached to the pyrrolidine nitrogen is a chain containing a carbonyl group, a chiral center with a methyl group and a hydrogen atom, and another carbonyl group. The pyrrolidine ring also has a 4-fluorophenoxy group attached to its carbon atom. The nitrogen of the pyrrolidine ring is further connected to a chain that includes a carbonyl group, a 1,2,4-triazole ring with a fluorine substituent, and a 4-fluorophenyl group.</p>	M+1 = 720,1

Comp. n.º	Estructura	MS
120*	<p>The structure of compound 120* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is connected to another carbonyl group. This second carbonyl is bonded to a cyclohexane ring. The cyclohexane ring is also bonded to a methylamino group (-NHCH₃) and a methyl group. A 4-fluorophenyl group is attached to the methylene group of the pyrrolidine ring.</p>	M+1 = 555,3
121*	<p>The structure of compound 121* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to a 1,2,4-triazole ring. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is connected to another carbonyl group. This second carbonyl is bonded to a tert-butyl group. The tert-butyl group is also bonded to a methylamino group (-NHCH₃) and a methyl group. A 4-fluorophenyl group is attached to the methylene group of the pyrrolidine ring. Additionally, a 4-fluorophenoxy group is attached to the 2-position of the pyrrolidine ring.</p>	M+1 = 653,1
122*	<p>The structure of compound 122* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to an imidazole ring. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is connected to another carbonyl group. This second carbonyl is bonded to a tert-butyl group. The tert-butyl group is also bonded to a methylamino group (-NHCH₃) and a methyl group. A 4-fluorophenyl group is attached to the methylene group of the pyrrolidine ring. Additionally, a phenyl ring is attached to the 2-position of the pyrrolidine ring.</p>	M+1 = 590,2
123*	<p>The structure of compound 123* features a central pyrrolidine ring. One nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a carbonyl group, which is further linked to an imidazole ring. The other nitrogen of the pyrrolidine is bonded to a methylene group, which is connected to another carbonyl group. This second carbonyl is bonded to a tert-butyl group. The tert-butyl group is also bonded to a methylamino group (-NHCH₃) and a methyl group. A 4-fluorophenyl group is attached to the methylene group of the pyrrolidine ring. Additionally, a phenyl ring is attached to the 2-position of the pyrrolidine ring.</p>	M+1 = 592,2

Comp. n.º	Estructura	MS
124*	The chemical structure of compound 124* features a central pyrrolidine ring. Attached to this ring are a tert-butyl group, a methylamino group, and a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a benzimidazole ring system. A phenoxy group is also attached to the pyrrolidine ring. The side chain further includes a methylene group connected to a para-fluorophenyl ring.	M+1 = 658,5
125*	The chemical structure of compound 125* is similar to 124* but with a different side chain. It features a central pyrrolidine ring with a tert-butyl group, a methylamino group, and a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a benzimidazole ring system. The side chain also includes a methylene group connected to a para-fluorophenyl ring and another methylene group connected to a para-fluorophenyl ring.	M+1 = 610,1
126*	The chemical structure of compound 126* is similar to 125* but with a different side chain. It features a central pyrrolidine ring with a tert-butyl group, a methylamino group, and a side chain containing a carbonyl group, a methylene group, and a benzimidazole ring system. The side chain also includes a methylene group connected to a para-fluorophenyl ring and another methylene group connected to a para-fluorophenyl ring.	M+1 = 611,1

EJEMPLO 9

El siguiente ejemplo ilustra el uso de un compuesto de Fórmula 1 o una sal del mismo.

5

Ensayo de competición basado en polarización de fluorescencia

La unión de los compuestos de Fórmula 1 a dominios BIR diana se midió usando un ensayo de polarización de fluorescencia (FP). La polarización de fluorescencia se evaluó usando un instrumento lector de microplacas GENios (TECAN) Pro con el filtro de excitación ajustado a 485 nm y el filtro de emisión ajustado a 535 nm. La cantidad final de proteína usada en el ensayo corresponde a la cantidad de proteína necesaria para obtener el 80 % del valor de FP máximo en un experimento de saturación de sonda fluorescente (FITC) P1 o P2. La potencia (CI_{50}) y selectividad de los compuestos se evaluaron en presencia de la cantidad de proteína diana establecida, la sonda fluorescente, y una dilución seriada de 10 puntos en tampón de ensayo (Hepes 50 mM, pH 7,5, 250 mcg/ml de γ -globulina, DTT 15 2 mM, DMSO al 1 %) de los compuestos seleccionados.

Los ensayos se realizaron por duplicado usando placas de 96 pocillos de color negro sin tratar (Corning #3915) y un volumen total de 100 microlitros, que contenía 25 microlitros de sonda fluorescente a una concentración final de 2 nM en tampón de ensayo, 25 microlitros de compuesto diluido, 25 microlitros de proteína BIR en tampón de ensayo y 25 microlitros de tampón de ensayo. Se usaron tampón solamente (blanco) o sonda solamente en tampón (factor G) como controles para la calibración. La placa se incubó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 20

una hora y los valores de FP en unidades de milipolarización (mP) se registraron usando un lector de FP Genios Pro.

Después, los valores medidos de FP (mP) se representaron frente a la concentración de compuesto, y los valores de CI_{50} se calcularon en base a un ajuste de curva de dosis-respuesta sigmoidea (pendiente variable) usando GraphPad Prism versión 4.02 para Windows, GraphPad Software, San Diego California Estados Unidos y/o CambridgeSoft BioAssay Enterprise Versión 10.1. El valor de CI_{50} es la concentración del compuesto de ensayo a la que el 50 % del indicador se desplazó. Los valores k_i se obtuvieron a partir de los valores de CI_{50} calculados como se ha descrito anteriormente y de acuerdo con la ecuación descrita en Nikolovska-Coleska, Z. (2004) Anal Biochem 332, 261-273, cuyos resultados se presentan en la Tabla 2, en la que A = menos de 25 nM; B = menos de 250 nM; C = menos de 1000 nM; y D = más de 1000 nM. Los compuestos se identifican en la Tabla 3 de acuerdo con los números de compuestos presentados en la Tabla 1. Como muestran los resultados, los compuestos de Fórmula 1 demuestran buena afinidad de unión.

Tabla 2

Comp. n.º	k_i de XIAP (nM)	k_i de c-IAP1 (nM)	k_i de cIAP2 (nM)	Comp. n.º	k_i de XIAP (nM)	k_i de c-IAP1 (nM)	k_i de cIAP2 (nM)
1	C	A	-	44	B	A	A
2	D	B	B	45	A	A	-
3	B	A	-	46	B	A	-
4	C	B	B	47	B	A	A
5	B	A	-	48	B	A	-
6	B	A	A	49	C	A	A
7	B	A	A	50	B	A	A
8	A	A	-	51	B	A	-
9	B	A	-	52	B	A	-
10	B	A	A	53	B	A	A
11	B	A	-	54	B	A	-
12	C	A	B	55	B	A	A
13	B	A	-	56	C	A	A
14	C	A	B	57	C	A	-
15	B	A	-	58	B	A	A
16	B	A	-	59	B	A	A
17	B	A	A	60	C	A	-
18	B	A	A	61	B	A	A
19	B	A	-	62	B	A	-
20	B	A	A	63	B	A	A
21	B	A	-	64	B	A	-
22	B	A	-	65	A	A	A
23	A	A	-	66	B	A	A
24	B	A	-	67	B	A	A
25	B	A	-	68	B	A	A
26	B	A	-	69	B	A	A
27	B	A	-	70	C	A	B
28	B	A	-	71	C	A	A
29	C	A	-	72	B	A	A
30	B	A	-	73	B	A	A
31	B	A	-	74	B	A	A
32	B	A	A	75	B	A	A
33	B	A	-	76	B	A	A
34	B	A	-	77	B	A	A
35	A	A	-	78	B	A	A
36	B	A	A	79	B	A	A
37	B	A	A	80	B	A	A
38	-	-	-	81	B	A	A
39	B	A	-	82	A	A	A
40	B	A	A	83	A	A	A
41	B	A	-	84	A	A	A

42	B	A	-	85	C	A	A
43	B	A	-	86	B	A	A
87	B	A	A	107	B	A	A
88	B	A	A	108	B	A	A
89	B	A	A	109	B	A	A
90	B	A	A	110	B	A	A
91	B	A	A	111	A	A	A
92	C	A	B	112	B	A	A
93	B	A	A	113	B	A	A
94	B	A	A	114	A	A	A
95	B	A	A	115	B	A	A
96	B	A	A	116	A	A	A
97	B	A	A	117	C	A	A
98	B	A	A	118	-	-	-
99	B	A	A	119	-	-	-
100	B	A	A	120	B	A	A
101	-	-	-	121	-	-	-
102	B	A	A	122	B	A	A
103	B	A	A	123	B	A	A
104	B	A	A	124	B	A	A
105	A	A	A	125	B	A	A
106	B	A	A	126	B	A	A

Cultivo celular y ensayo de muerte celular

Las células HCT116 de carcinoma colorrectal se cultivaron como monocapas en placas de 96 pocillos a una densidad de 2000 células por pocillo en un medio 5a de McCoy (HyClone) complementado con 2,2 g/l de bicarbonato sódico, FBS al 10 % (HyClone) y penicilina al 1 %/estreptomycin (HyClone). 24 horas más tarde, se trataron los pocillos por triplicado con HGS ETR1 (30 ng/ml) junto con el compuesto. Las células se incubaron en presencia de compuesto y el anticuerpo del receptor Trail agonista de HGS, *ETR1* (*Mapatumamab*, 30 ng/ml) durante 72 horas. La viabilidad metabólica de las células remanentes se evaluó por ensayo MTT (bromuro de tiazolil azul tetrazolio, Sigma).

Los valores de CE_{50} (50 % de supervivencia celular en presencia de compuesto en comparación con los controles no tratados) se calcularon a partir de las curvas de supervivencia usando el software BioAssay (CambridgeSoft) y GraphPad Prism (Graph Pad Software Inc.). Los resultados se proporcionan en la Tabla 3, a continuación, en la que A = menos de 50 nM; B = menos de 250 nM; C = menos de 1000 nM; y D = mayor de 1000 nM. Los compuestos se identifican en la Tabla 3 de acuerdo con los números de compuestos presentados en la Tabla 1. Como muestran los resultados, los compuestos ensayados de Fórmula 1 demostraron una fuerte potencia.

Tabla 3

Compuesto Número	HCT116+ mapatubimab CE_{50} (nM)	Compuesto Número	HCT116+ mapatubimab CE_{50} (nM)
1	B	41	C
2	C	42	C
3	C	43	B
4	D	44	B
5	A	45	A
6	B	46	C
7	B	47	B
8	B	48	A
9	B	49	B
10	A	50	B
11	B	51	B
12	B	52	B
13	B	53	A
14	B	54	A

15	B	55	D
16	C	56	C
17	A	57	C
18	A	58	A
19	A	59	C
20	A	60	C
21	C	61	B
22	B	62	C
23	B	63	A
24	B	64	B
26	C	65	A
27	C	66	A
28	C	67	A
29	D	68	B
30	B	69	B
31	B	70	C
32	B	71	C
33	B	72	A
34	B	73	B
35	B	74	A
36	B	75	A
37	D	76	A
38	B	77	A
39	B	78	A
40	A	79	A
80	A	103	A
81	A	104	A
82	A	105	A
83	A	106	A
84	A	107	A
85	A	108	B
86	A	109	A
87	B	110	A
88	B	111	A
89	A	112	B
90	B	113	A
91	A	114	A
92	B	115	B
93	A	116	A
94	A	117	B
95	A	118	B
96	A	119	B
97	A	120	A
98	B	121	A
99	A	122	B
100	B	123	A
101	A	124	A
102	A	--	--

Modelo de artritis inducida por adyuvante (AIA)

5 Las ratas macho Lewis (Charles River, 125-150 g) se habituaron a la instalación para animales durante una semana antes del día de la estimulación con el adyuvante sintético lipoidal amina (LA). El día experimental (d) = 0, cuando el peso corporal medio (BW) de la cohorte era de 165-200 g, las ratas se anestesiaron con isoflurano, el lomo inferior se afeitó y se limpió con alcohol, y después se inyectaron por vía subcutánea 0,1 ml de LA disuelta en adyuvante completo de Freund (CFA) (50 mg/ml de LA en CFA) en la base de la cola. El día experimental d = 7, el BW se registró para cada animal y el ancho del tobillo se midió usando calibradores electrónicos (QuantuMike micrometer;

Mitutoyo). Se formaron grupos equilibrados en base al ancho del tobillo y se inició el tratamiento. Los animales se trataron por vía oral (PO) una vez al día (QD) o dos veces al día (BID) con los compuestos de ensayo 5, 6, 7 o 10 (véase la Tabla 1) a 10, 30 y 60 mg/kg, PO, dexametasona (0,15 mg/kg, PO), o vehículo en solitario (5 ml/kg, PO) desde d = 7 hasta d = 14, con el BW y el ancho del tobillo registrados a diario.

5

Los compuestos ensayados a las dosis más altas demostraron más del 50 % de reducción en el hinchamiento de la pata en comparación con los controles. Algunos compuestos mostraron una eficacia similar a las dosificaciones más bajas ensayadas. Estos resultados indican la eficacia de los compuestos ensayados para esta indicación.

10 Artritis inducida por colágeno (CIA): Dosificación semiterapéutica

Ratones macho B10 RIII (7-8 semanas, Jackson Labs) se habituaron a la instalación para animales durante 1 semana. Después se estimularon con colágeno, que se emulsificó en CFA complementado con *mycobacterium tuberculosis*, el día experimental 0 y 15. A partir del día experimental 12 en adelante, a los animales se les dosificó el compuesto de ensayo 6, 7, o 10 (véase la Tabla 1) a 3, 10, 30 mg/kg (PO BID), o dexametasona (0,2 mg/kg, control positivo). Se evaluó la gravedad clínica de la artritis usando un sistema de calificación establecido durante por la duración del estudio.

Los compuestos ensayados demostraron más del 50 % de reducción en la puntuación artrítica a las dosis más altas. Algunos compuestos mostraron una eficacia similar a las dosificaciones más bajas ensayadas. Estos resultados indican la eficacia de los compuestos ensayados para esta indicación.

20 CIA: Dosificación terapéutica

25 Ratones macho B10 RIII (7-8 semanas, Jackson Labs) se habituaron a la instalación para animales durante 1 semana. Después se estimularon con colágeno, que se emulsificó en CFA complementado con *mycobacterium tuberculosis*, el día experimental 0 y 15. A partir del día experimental 15 en adelante, a los animales se les dosificó el compuesto de ensayo 10, 40, 45 o 66 (véase la Tabla 1) a 3, 10, 30 mg/kg (PO BID), o dexametasona (0,2 mg/kg, control positivo). Se evaluó la gravedad clínica de la artritis usando un sistema de calificación establecido durante por la duración del estudio.

Los compuestos de ensayo redujeron la puntuación artrítica media en los animales tratados en comparación con el control de vehículo (agua) a las dosis más altas.

35 Estudio de xenoinjerto con compuesto MDA-MB-231 + Mapatubamab

Ratones hembra sin pelo recibieron 5×10^6 células MDA-MB-231 (CD) por vía subcutánea en el costado derecho (0,1 ml de volumen) el día 0 del experimento. Cuando el tamaño tumoral medio alcanzó $\sim 100 \text{ mm}^3$, se formaron grupos usando un diseño equilibrado en base al tamaño tumoral, y se inició la dosificación. El compuesto de ensayo 10 o 7 (véase la Tabla 1) (o el vehículo correspondiente en solitario) se dio a diario, y se dio dos veces por semana mapatubamab (o el vehículo correspondiente en solitario). El tamaño tumoral y el peso corporal se midieron dos veces a la semana a lo largo de todo el estudio.

Los compuestos 10 y 7 cuando se dosificaron a (30 y 60 mg/kg, PO, QD) junto con mapatubamab (10 mg/kg, IV) redujeron el volumen tumoral en un 50 % en comparación con el control, demostrando una eficacia combinatoria entre los compuestos de ensayo y mapatubamab.

Estudio de xenoinjerto con compuesto MDA-MB-231 más Taxol

50 Ratones sin pelo hembra, CD-1, recibieron 5×10^6 de células MDA-MB-231 (CD) por vía subcutánea en el costado derecho (0,1 ml de volumen, las células se suspendieron en medio libre de suero) el día 1 del experimento. Cuando el tamaño tumoral medio alcanzó $\sim 100 \text{ mm}^3$, se formaron grupos usando un diseño equilibrado en base al tamaño tumoral. Después, los compuestos 10, 7, 20, 40, 45, 58, 63, y 66 se administraron dos veces a la semana a 30 y 100 mg/kg, PO, durante dos semanas. Se co-administró Taxol (20 mg/kg, IP) con el tratamiento inicial con el compuesto de ensayo, y después una vez a la semana durante la duración del estudio. El tamaño tumoral y el peso corporal se midieron dos veces a la semana.

Los compuestos ensayados lograron la estasis o regresión tumoral en el estudio de xenoinjerto.

Estudio de dosis máxima tolerada (MTD):

Ratones macho CD-1 (20-25 g a su llegada, Charles River) se habituaron a la instalación para animales durante cuatro días y después se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento. Los animales se dosificaron por escisión oral dos veces a la semana, durante un total de seis tratamientos, con los compuestos 63, 58, 45, 10, 20, 40 y 66 a 15, 70, o 350 mg/kg en agua, PO, o agua en solitario (5 ml/kg, PO). El peso corporal y la salud general se controlaron a lo largo de todo el experimento. Veinticuatro horas después de la última dosis (día 19), los animales se anestesiaron con isoflurano, y la sangre se recogió para determinar la bioquímica en suero. Los parámetros bioquímicos en suero se restringieron a glucosa aleatoria, urea, creatinina, proteína total, albúmina, globulina, relación A:G, bilirrubina total, AST, ALT, fosfatasa alcalina, GGT y amilasa. Una vez desangrados, los animales se sometieron a una necropsia completa, y se registró el peso de los órganos: cerebro, corazón, hígado, bazo, riñones, estómago (vacío) e intestino (vacío, del estómago al ciego). Debido a que algunos tratamientos estuvieron suprimiendo el aumento de peso (véase más adelante), el peso de los órganos se normalizó con respecto al peso del cerebro, y después se expresó como cambio porcentual del grupo de control tratado con vehículo.

15

Los ratones mostraron curvas de crecimiento positivo y signos clínicos mínimos o ausencia de los mismos como resultado del tratamiento, con ligera pérdida de peso observada para los compuestos 63 y 40 a la dosis de 350 mg/kg.

20 Farmacocinética (PK) del compuesto en plasma

Los ratones CD-1 se dosificaron con los compuestos 5, 6, 7, 10, 17, 34, 58, 63, 66, 77, 78, 80, 81, 86, 87, 99, y 114 por IV o administración oral. Después de la administración, la concentración de fármaco en el plasma de los ratones tratados se determinó mediante HPLC-espectrometría de masas, y se estimaron las concentraciones de los fármacos respecto a las curvas estándar de los compuestos de ensayo. El área bajo la curva (AUC) de tiempo-concentración se determinó a partir de las concentraciones en plasma, y se calculó la biodisponibilidad oral (% de F).

25

Los compuestos de Fórmula 1 ensayados demostraron buena biodisponibilidad oral (del 19 % al 100 % de F) en los ratones CD-1. Además, los compuestos seleccionados del grupo de compuestos ensayados demostraron un escalamiento alométrico positivo a dosis equivalentes en seres humanos.

30

Debe considerarse que el uso de los términos "un" y "una" y "la" y "el" y referencias similares en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones), incluye tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otra manera en el presente documento o sea contradicho claramente por el contexto. Las expresiones "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" deben considerarse como términos ampliables (es decir, significan "que incluye, pero sin limitación"), a menos que se indique de otra manera. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado, a menos que se indique de otra manera en el presente documento, o sea contradicho claramente de otra manera por el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o el lenguaje ejemplar (por ejemplo, "tal como") proporcionado en el presente documento, pretende únicamente explicar mejor la invención y no plantea una limitación sobre el alcance de la invención, a menos que se reivindique de otra manera. Debe considerarse que ninguna expresión en la memoria descriptiva indica ningún elemento no reivindicado esencial para la práctica de la invención.

35

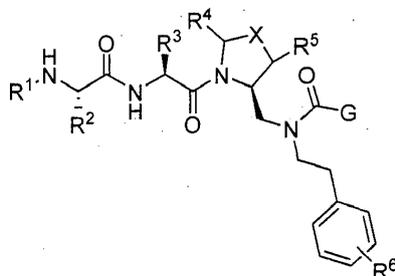
40

Se describen en el presente documento realizaciones preferidas de esta invención, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para realizar la invención.

45

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula 1:

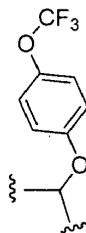


5

o una sal del mismo, en la que

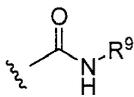
10 R^1 es H o alquilo;
 R^2 es metilo o etilo;
 R^3 es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo o arilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con un amino, alquilamino o alcoxi;
 cada uno de R^4 y R^5 es, independientemente, H o alquilo;
 R^6 es H, halógeno, o alcoxi; X es O, S, CH_2 , $-(CH_2)_2-$,

15



20

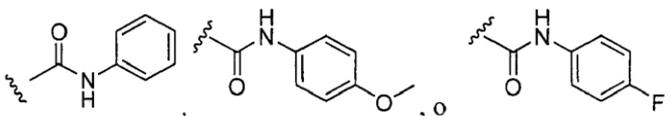
o $CH-R^7$, en la que R^7 es NR^8 , OR^8 , $NC(O)OR^8$, $NHC(O)R^8$ o $NHSO_2R^8$, en la que R^8 es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo, o heteroarilo, cualquiera de R^8 puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con un alquilo, alcoxi, haloalcoxi o halógeno;
 y G es



25

en la que R^9 es alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo sustituidos o sin sustituir.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que G es

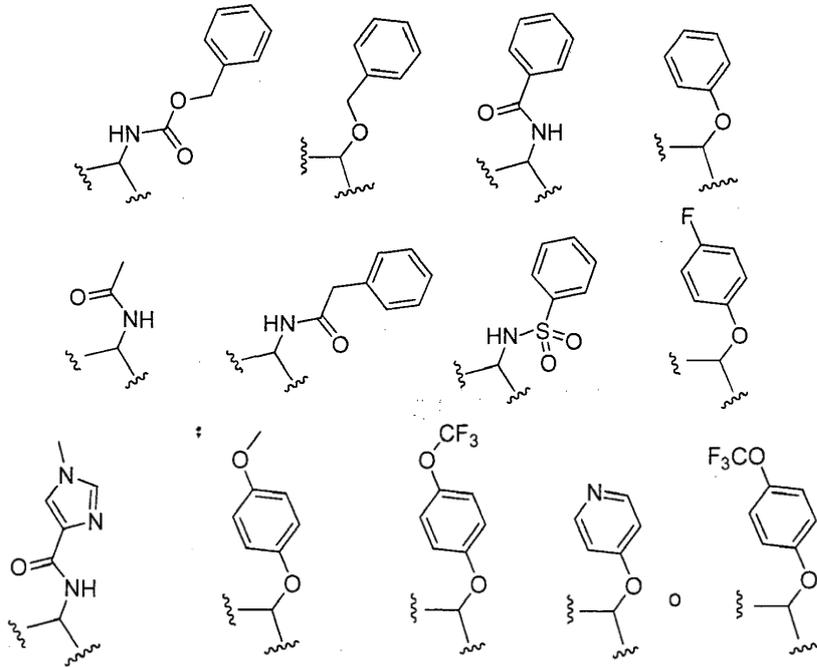


30

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R^6 es H, F o metoxi.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que X es $-CH_2-$; o X es $CH-NHC(O)R^8$ y R^8 es alquilo, arilo, arilalquilo, alcoxi o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar
 35 opcionalmente sustituido adicionalmente con un alquilo o halógeno; o X es $CH-OR^8$ y R^8 es arilo o arilalquilo, que puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con halógeno; o

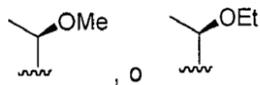
X es:



5

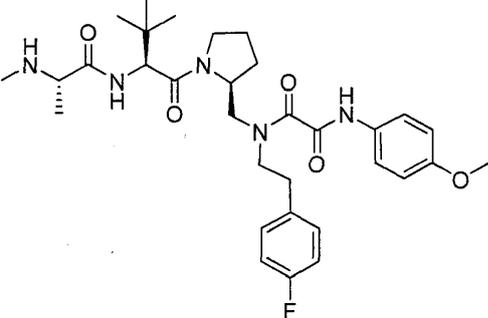
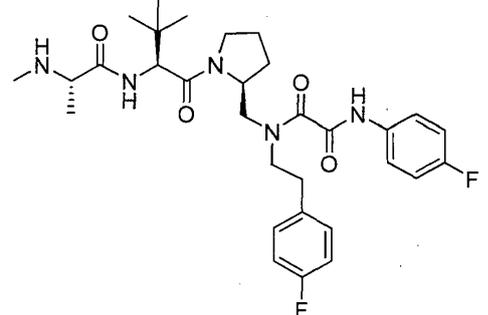
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que tanto R⁴ como R⁵ son hidrógeno; o tanto R¹ como R² son metilo; o tanto R⁴ como R⁵ son hidrógeno y tanto R¹ como R² son metilo.

10 6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R³ es terc-butilo, ciclohexilo, tetrahidropiraniilo,



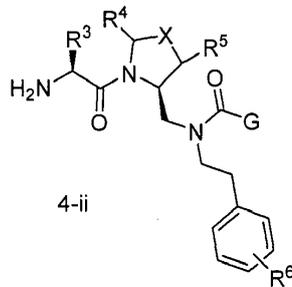
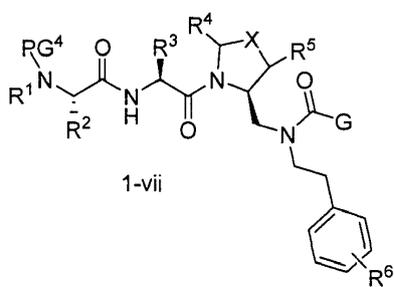
15 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

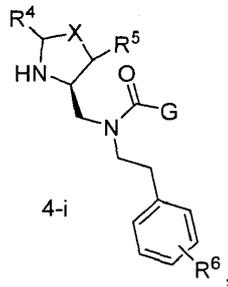
N.º	Estructura
9	

N.º	Estructura
41	
42	

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

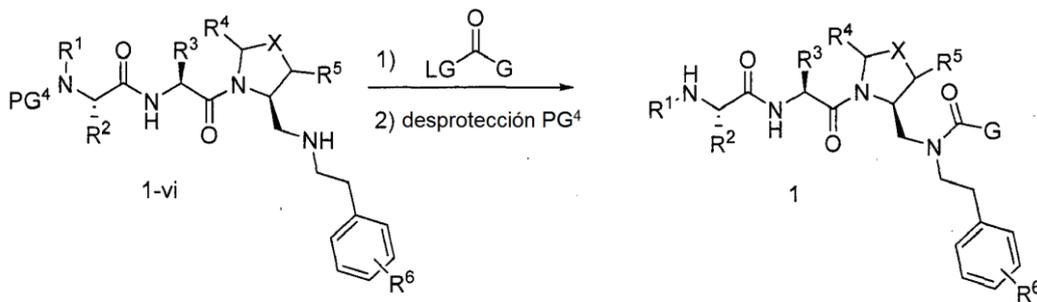
8. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en la mejora de la apoptosis en 5 una célula.
9. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa.
- 10 10. El compuesto para su uso de la reivindicación 9, en el que la enfermedad proliferativa es cáncer.
11. El compuesto para su uso de la reivindicación 9 o 10, en el que el compuesto sirve para el tratamiento de una enfermedad proliferativa junto con un agonista de receptor de muerte.
- 15 12. El compuesto para su uso de la reivindicación 11, en el que el agonista de receptor de muerte es TRAIL o un anticuerpo antirreceptor TRAIL.
13. Un compuesto intermedio de Fórmula 1-vii, 4-i, o 4-ii:





en las que PG⁴ es un grupo protector, y R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X y G son como se definen en la reivindicación 1.

- 5 14. Un método para preparar un compuesto de la reivindicación 1 que comprende combinar el compuesto 1-vi con un compuesto de fórmula LG-C(O)-G, en la que LG es un grupo saliente y PG⁴ es un grupo protector seguido de la desprotección de PG⁴ para proporcionar un compuesto de Fórmula 1:

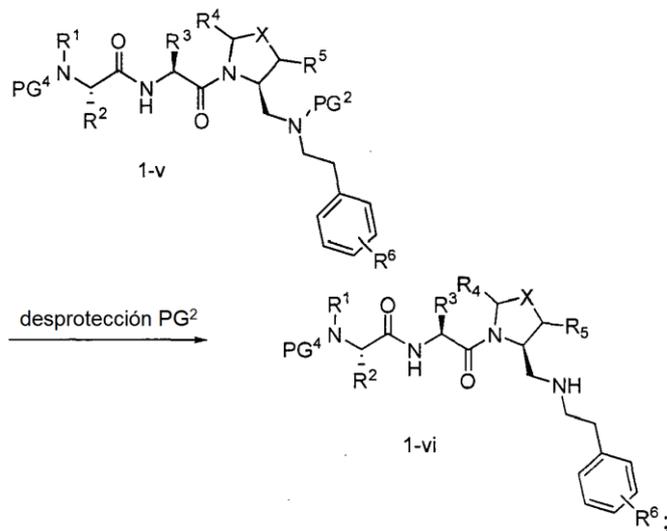


10

en la que el método opcionalmente comprende además

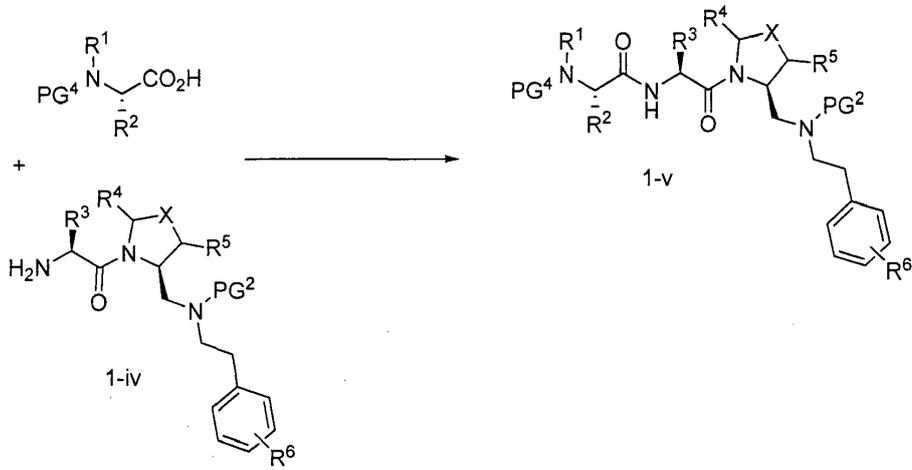
- (a) desproteger PG² del compuesto 1-v para proporcionar el compuesto 1-vi, en la que PG² es un grupo protector;

15

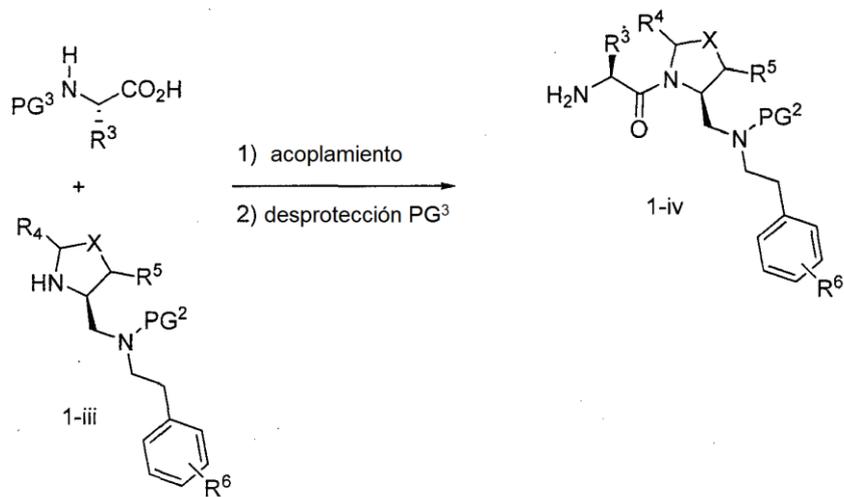


- en la que el método opcionalmente comprende además
(b) acoplar el compuesto 1-iv con PG⁴(R¹)N(R²)CHCO₂H, en la que PG⁴ es un grupo protector que es diferente de PG², para proporcionar el compuesto 1-v;

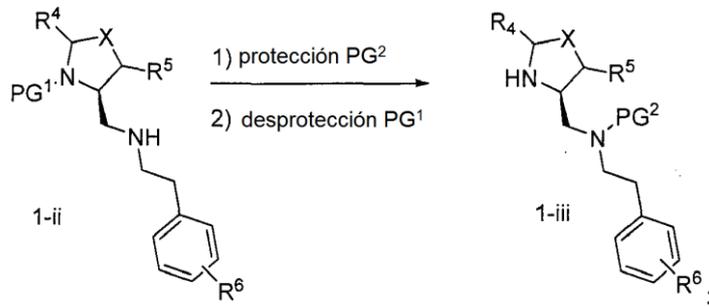
20



- 5 en la que el método opcionalmente comprende además (c) acoplar el compuesto 1-iii con PG³(H)N(R³)CHCO₂H, en la que PG³ es un grupo protector que es diferente de PG² seguido de la desprotección de PG³ para proporcionar el compuesto 1-iv;

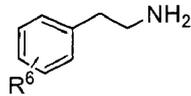


- 10 en la que el método opcionalmente comprende además (d) proteger el grupo amina del compuesto 1-ii con un grupo protector (PG¹) que es diferente de PG², seguido de la desprotección de PG¹ para proporcionar el compuesto 1-iii;



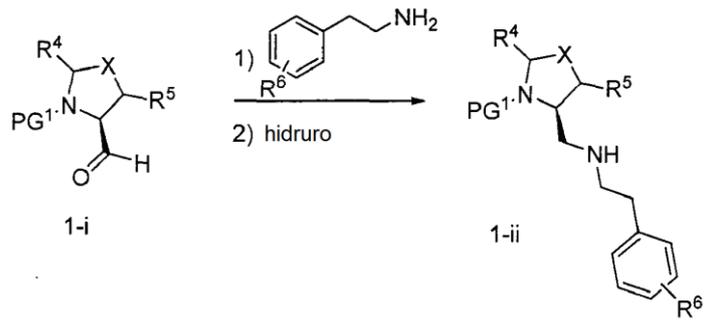
15

en la que el método opcionalmente comprende además
 (e) combinar el compuesto 1-i con una amina que tiene la fórmula



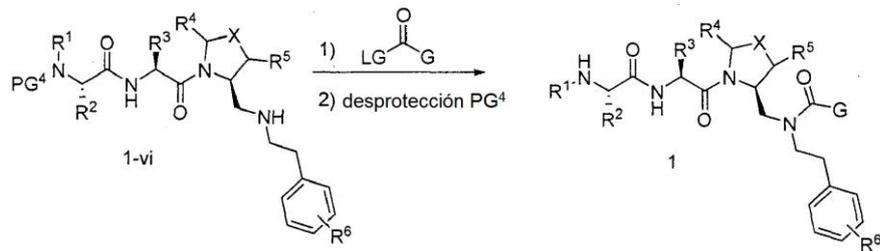
5

seguido de reducción con un hidruro, para proporcionar el compuesto 1-ii, en la que PG¹ es un grupo protector:



10

15. Un método para preparar un compuesto de la reivindicación 1 que comprende combinar el compuesto 1-vi con un compuesto de fórmula LG-C(O)-G, en la que LG es un grupo saliente seguido de la desprotección de PG⁴, para proporcionar un compuesto de Fórmula 1:

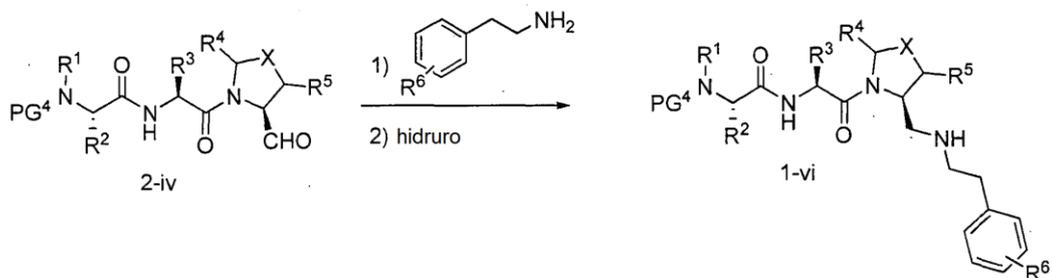


15

en la que el método opcionalmente comprende además

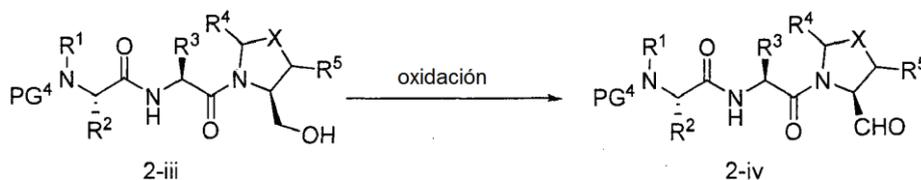
(a) la aminación reductora del compuesto 2-iv para proporcionar el compuesto 1-vi:

20

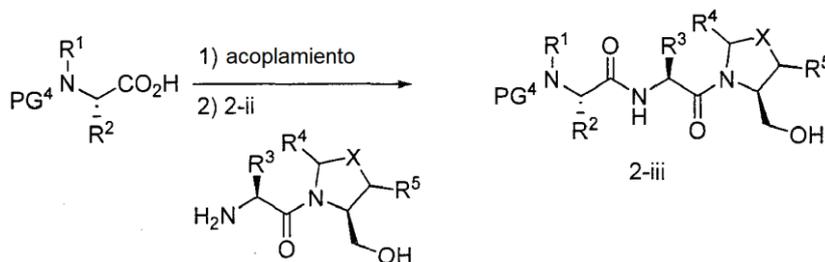


en la que el método opcionalmente comprende además
 (b) oxidar el compuesto 2-iii para proporcionar el compuesto 2-iv:

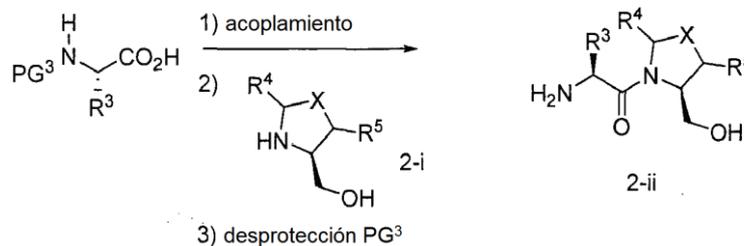
25



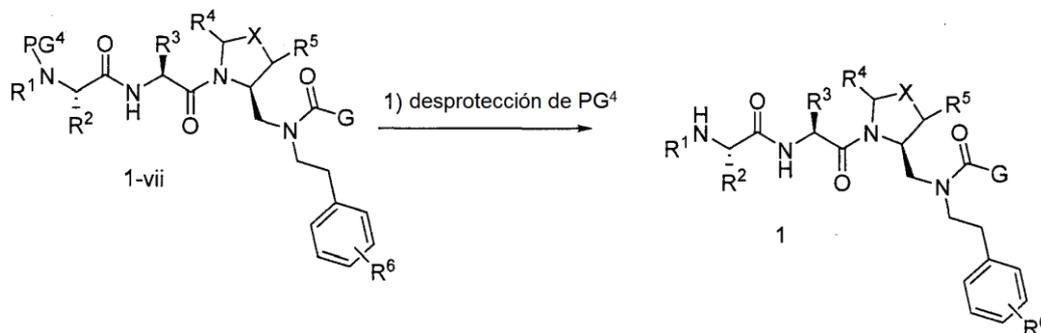
- 5 en la que el método opcionalmente comprende además
(c) acoplar el compuesto 2-ii con un compuesto de la fórmula $PG^4(R^1)N(R^2)CHCO_2H$ para proporcionar el compuesto 2-iii, en la que PG^4 es un grupo protector:



- 10 en la que el método opcionalmente comprende además
(d) acoplar el compuesto 2-i con un compuesto de la fórmula $PG^3(H)N(R^3)CHCO_2H$, en la que PG^3 es un grupo protector seguido de la desprotección de PG^3 para proporcionar el compuesto intermedio 2-ii:

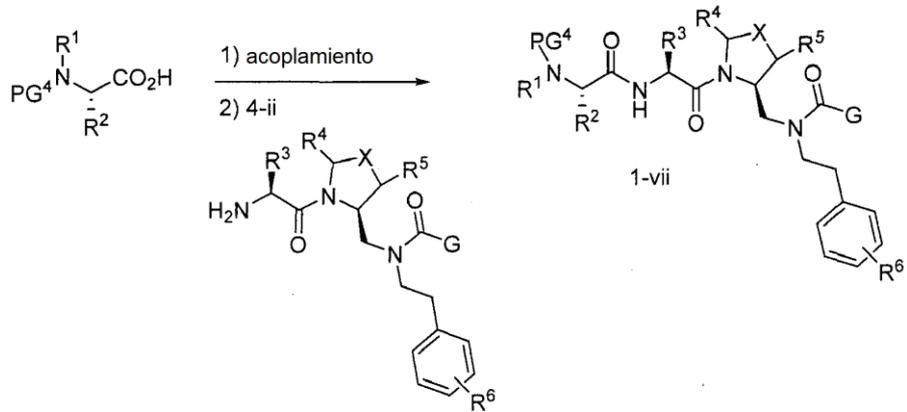


- 15 16. Un método para preparar un compuesto de la reivindicación 1 que comprende desproteger el compuesto 1-vii para proporcionar un compuesto de Fórmula 1:

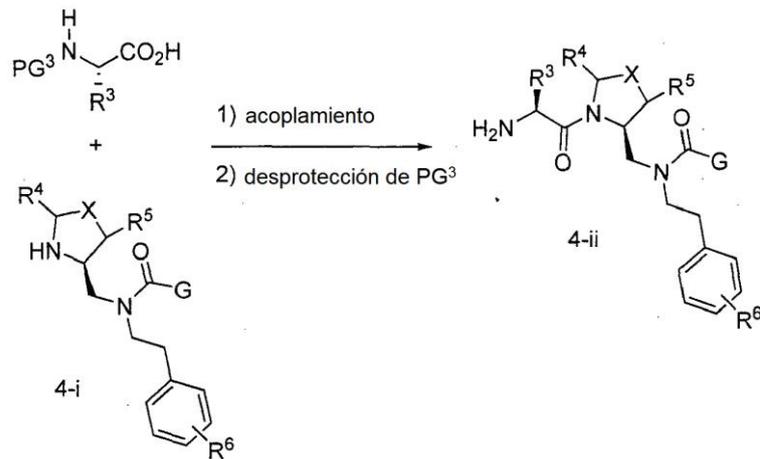


- 20 en la que el método opcionalmente comprende además

- (a) acoplar el compuesto 4-ii con un compuesto que tiene la fórmula $PG^4(R^1)N(R^2)CHCO_2H$ para proporcionar el compuesto 1-vii, en la que PG^4 es un grupo protector:



- 5 en la que el método opcionalmente comprende además
(b) acoplar el compuesto 4-i con un compuesto que tiene la fórmula $PG^3(H)N(R^3)CHCO_2H$, en la que PG^3 es un grupo protector seguido de la desprotección de PG^3 para proporcionar el compuesto 4-ii:



- 10 en la que el método opcionalmente comprende además
(c) combinar el compuesto 1-ii con un compuesto de fórmula $LG-C(O)-G$, en la que PG^1 es un grupo protector seguido de la desprotección de PG^1 para proporcionar el compuesto intermedio 4-i:

