

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-057597- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:44:00

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve. 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 123

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL



División de Nuevas Creaciones

**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

21. EXPEDIENTE No.

11-57597

54. TÍTULO

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA MELANOCORTINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

LG LIFE SCIENCES LTD.

DOMICILIO

SEOUL, REPUBLICA DE COREA

74. APODERADO

LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

12.06.2011

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-057597- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:44:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCH
Tra. 11. PATENTEIYII Lve: 378 FASE: NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folios: 123**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL****SOLICITUD DE:**

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**Nombre: **LG LIFE SCIENCES LTD.**
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República de Corea.Dirección: LG Gwanghwamun Bldg., 92,
Sinmunno 2-ga,
Jongno-gu,
Seoul 110-062,
República de CoreaDomicilio: Seoul,
República de Corea**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**Nombre: **LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ**
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.**IDENTIFICACIÓN**C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 35.456.344 T.P 23.555

4

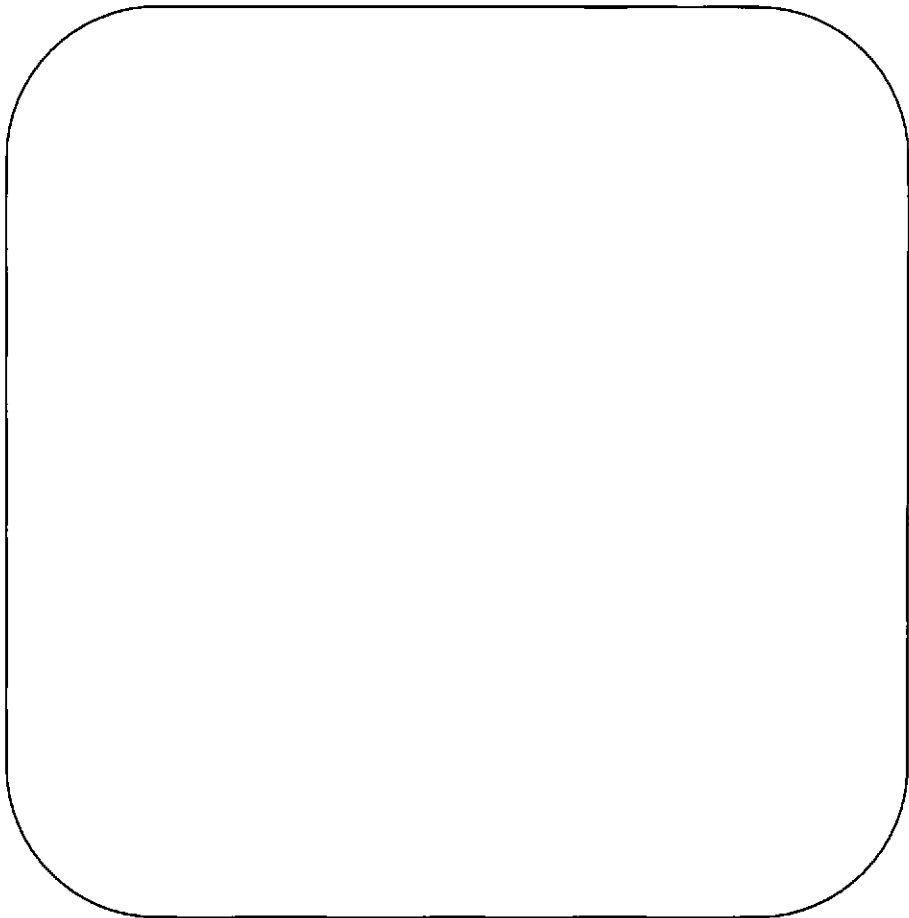
**INVENTOR (ES)
(72)****1. Koo LEE**
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,
104-1 Moongi-dong,
Yuseong-gu,
Daejeon 305-380,
República de Corea**3. Sang Pil MOON**
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,
104-1 Moongi-dong,
Yuseong-gu,
Daejeon 305-380,
República de Corea**5. Sung Pil CHOI**
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,
104-1 Moongi-dong,
Yuseong-gu,
Daejeon 305-380,
República de Corea**7. Dong Sup SHIM**
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,
104-1 Moongi-dong,
Yuseong-gu,
Daejeon 305-380,
República de Corea**2. Sang Dae LEE**
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,
104-1 Moongi-dong,
Yuseong-gu,
Daejeon 305-380,
República de Corea**4. In Ae AHN**
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,
104-1 Moongi-dong,
Yuseong-gu,
Daejeon 305-380,
República de Corea**6. Hyun Ho LEE**
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,
104-1 Moongi-dong,
Yuseong-gu,
Daejeon 305-380,
República de Corea**8. Soo Yong CHUNG**
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.,
104-1 Moongi-dong,
Yuseong-gu,
Daejeon 305-380,
República de Corea

		9. Hyun Min LEE R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1 Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380, República de Corea	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/KR2009/006568</u> Fecha: <u>10 de noviembre de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/056022 A3</u> Fecha: <u>20 de mayo de 2010</u>			
6 Título (54) <u>AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA MELANOCORTINA</u>			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 403/014</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐		(33) País de Origen <u>KR</u>	(32) Fecha <u>12 de noviembre de 2008</u>
		(31) Número de Solicitud <u>10-2008-0112403</u>	
9		Comprobante de pago No.: <u>11-38538</u> Fecha: <u>25 de abril de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-40652</u> Fecha: <u>02 de mayo de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-40653</u> Fecha: <u>02 de mayo de 2011</u> Comprobante de pago No.: <u>11-40680</u> Fecha: <u>02 de mayo de 2011</u>	
10 Anexos: ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 571.000.00. ☒ Comprobante de pago por 8 reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por \$216.000.00. ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica. ☐ Poderes, si fuere el caso. ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. ☐ Declaraciones. ☒ Copia de la Publicación internacional WO 2010/056022 A3. ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos) ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA. ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso. ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas. ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico. ☐ Arte final 12x12 ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud. ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS			

3

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

FIRMA : Luz Clemencia de Páez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P. 23.555

JGG

4

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2010/056022 A3

Descripción:

Páginas 84 en español

Reivindicaciones: Número (s) 18

Figuras: Número (s)

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional.

3. ☒ **Forma PCT/IB/306.** Notificaciones de las anotaciones de Hyun Min Lee, Soo Yong Cheng, Dong Sup Shim, Hyun Ho Lee, Sung Pil Choi, In Ae Ahn, Sang Pil Moon, Sang Dae Lee y Koo Lee como solicitantes para Estados Unidos de América solamente y como inventores para los demás Estados designados y de LG LIFE SCIENCES LTD. como solicitante para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América.

4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 May 2010 (20.05.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/056022 A3(51) International Patent Classification:
C07D 403/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/KR2009/006568

(22) International Filing Date:

10 November 2009 (10.11.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

10-2008-0112403

12 November 2008 (12.11.2008)

KR

(71) Applicant: LG LIFE SCIENCES LTD. [KR/KR]; East Tower, LG Twin Tower, 20, Yoido-dong, Youngdeungpo-gu, Seoul 150-010 (KR).

(72) Inventors: LEE, Koo; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). LEE, Sang Dae; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). MOON, Sang Pil; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). AHN, In Ae; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). CHOI, Sung Pil; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). LEE, Hyun Ho; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). SHIM, Dong Sup; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). CHUNG, Soo Yong; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). LEE, Hyun Min; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR).

(74) Agent: CHOI, Kyu Pal; Halla Classic Building 4F., 824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-080 (KR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(88) Date of publication of the international search report:

10 September 2010

(54) Title: MELANOCORTIN RECEPTOR AGONISTS

(57) Abstract: The present invention relates to a compound having a good agonistic activity to melanocortin receptor, or pharmaceutically acceptable salt or isomer thereof, and an agonistic composition for melanocortin receptor comprising the same as an active ingredient.



WO 2010/056022 A3

6

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
20 May 2010 (20.05.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/056022 A2

(51) International Patent Classification:
C07D 403/14 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/KR2009/006568

(22) International Filing Date:

10 November 2009 (10.11.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

10-2008-0112403

12 November 2008 (12.11.2008)

KR

(71) Applicant: LG LIFE SCIENCES LTD. [KR/KR]; East Tower, LG Twin Tower, 20, Yoido-dong, Youngdeung-po-gu, Seoul 150-010 (KR).

(72) Inventors: LEE, Koo; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). LEE, Sang Dae; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). MOON, Sang Pil; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). AHN, In Ae; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). CHOI, Sung Pil; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). LEE, Hyun Ho; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). SHIM, Dong Sup; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR). CHUNG, Soo Yong; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380

(KR). LEE, Hyun Min; R&D Park, LG Life Sciences Ltd., 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu, Daejeon 305-380 (KR).

(74) Agent: CHOI, Kyu Pal; Halla Classic Building 4F., 824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-080 (KR).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: MELANOCORTIN RECEPTOR AGONISTS

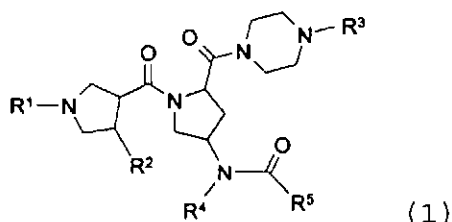
(57) Abstract: The present invention relates to a compound having a good agonistic activity to melanocortin receptor, or pharmaceutically acceptable salt or isomer thereof, and an agonistic composition for melanocortin receptor comprising the same as an active ingredient.



WO 2010/056022 A2

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA MELANOCORTINA

La presente invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula 1 que tiene una buena actividad agonista con respecto al receptor de la melanocortina, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son como se definen más abajo.

La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula 1 arriba mencionada.

La presente invención también se refiere a una composición agonista con respecto al receptor de la melanocortina que comprende un compuesto de la fórmula 1 arriba mencionada como un ingrediente activo, en particular, una composición para la prevención y el tratamiento de la obesidad, la diabetes, la inflamación y la disfunción eréctil.

Se han clonado y caracterizado cinco subtipos de receptores en la familia de la melanocortina. Estos receptores acoplados a la proteína G (GPCR) estimulan la vía de transducción de señales de cAMP en muchos tejidos diferentes, mediando en un amplio rango de funciones fisiológicas. El receptor de la melanocortina 1 (MC1R) se expresa principalmente en los melanocitos, monocitos y mastocitos, para mediar en la pigmentación del cabello y la piel y para bloquear la inflamación. El MC2R se expresa en los adipocitos y las células adrenales, para mediar en la esteroidogénesis en la glándula adrenal. El MC3R está presente en el cerebro, el hipotálamo, el corazón, el intestino y la placenta, y ha sido asociado con la

homeostasis energética y la inflamación. El MC4R se expresa únicamente en el cerebro, y controla el comportamiento alimentario, la homeostasis energética y la función eréctil. Ratones "knock-out" para el MC4R revelaron el fenotipo de hiperfasia y obesidad. El MC5R se encuentra en un amplio rango de tejidos y se considera que tiene un rol en el sistema de glándulas exocrinas.

Con una plétora de funciones fisiológicas de los receptores de la melanocortina, se han diseñado y sintetizado una gran cantidad de compuestos en la búsqueda de potentes agonistas y antagonistas. Los primeros ejemplos son los péptidos sintéticos y los análogos de péptidos que han sido identificados en base a un agonista endógeno tal como la MSH. Estos agonistas peptídicos se han usado para caracterizar la función de estos receptores. La NDP-MSH es un agonista muy potente y no selectivo de MC1R, 3R, 4R y 5R, y se ha informado que atenúa la ingestión de alimentos y el aumento del peso corporal en modelos de ratas. Un heptapéptido cíclico MT-II es un agonista con un perfil no selectivo similar y su uso terapéutico ha sido probado en ensayos clínicos para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Se ha informado que los agonistas de moléculas pequeñas para los receptores de la melanocortina tienen actividad significativa en ensayos de fármacos para el tratamiento de la obesidad, la disfunción sexual o la inflamación. Por ejemplo, se han identificado una serie de agonistas de MC4R potentes y selectivos, uno de los cuales demostró tener un efecto significativo para aumentar la respuesta eréctil en ratones (*J. Med. Chem.* 2002, 45, 4849). También se han identificado una cantidad de agonistas de MC4R, que presentaron actividad hipofásica y efecto antiobesidad en el modelo de rata (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 171, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3430, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15, 3501). Además, Merck & Co. Inc. ha presentado

solicitudes para los diversos compuestos como agonistas de MC4R para patentes (WO 01/55109, WO 01/70337, WO 01/70708, WO 02/081443, WO 02/15909, WO 02/067869, WO 02/068387, WO 02/068388, WO 2004/087159, WO 2004/078716, WO 2004/078717, WO 2006/019787, WO 2006/020277, WO 2007/041052, WO 2007/041061, WO 2007/047496).

Otras compañías farmacéuticas también han presentado solicitudes para diversos agonistas de MCR de moléculas pequeñas para patentes (WO 02/059095, WO 02/059107, WO 02/059117, WO 02/059108, WO 02/085925, WO 03/009847, WO 03/009850, WO 02/018327, WO 2005/040109, WO 2005/047251, WO 2005/077935, WO 2005/077935, WO 2006/072393, WO 2007/015157, WO 2007/015162, JP 2007131570, WO 2007/096186, WO 2007/096763, WO 2007/141343, WO 2008/039418, WO 2008/007930).

Se ha informado además que los agonistas de moléculas pequeñas selectivos para MC1R muestran una eficacia antiinflamatoria en un modelo de ratón agudo (*J. Med. Chem.* 2003, 46, 1123).

En vista de las deficiencias no resueltas de los diversos compuestos farmacéuticos, como se comentó más arriba, hay una necesidad constante en el arte de agonistas de MCR de moléculas pequeñas y composiciones farmacológicas que tengan mejores perfiles farmacológicos. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proveer nuevos compuestos que sean útiles para el tratamiento de la obesidad, la diabetes, la disfunción eréctil y la inflamación.

Los agonistas de MCR peptídicos arriba mencionados tienen un límite importante para su uso como un fármaco administrado oralmente debido a sus características moleculares. Adicionalmente, la mayoría de los agonistas de MCR de moléculas pequeñas no peptídicos informados hasta la fecha deberían ser mejorados en cuanto a los aspectos de capacidad de absorción oral, permeabilidad de la barrera sangre-cerebro y eficacia para su uso como un medicamento.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención es proveer agonistas de MCR de moléculas pequeñas no peptídicos con una nueva estructura que se puedan usar para la prevención y el tratamiento de la obesidad, la diabetes, la disfunción eréctil y la inflamación.

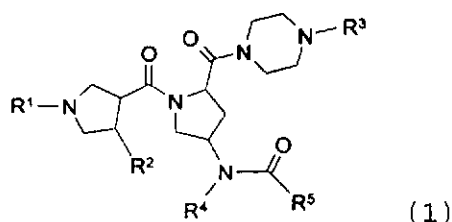
Específicamente, el objeto de la presente invención es proveer un compuesto no peptídico de fórmula 1 que tenga un efecto agonista excelente con respecto a los MCRs, en particular, selectivamente con respecto al MC4R, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

Otro objeto de la presente invención es proveer un procedimiento para preparar el compuesto de la fórmula 1.

Otro objeto de la presente invención es proveer una composición agonista del receptor de la melanocortina que comprenda el compuesto de la fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo como un ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En particular, la composición de acuerdo con la presente invención tiene un potente efecto para la prevención y el tratamiento de la obesidad, la diabetes, la disfunción eréctil y la inflamación.

La presente invención provee un compuesto de la siguiente fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo:



en donde:

R¹ representa hidrógeno, o representa alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, un heterociclo o un heteroarilo, cada uno de los cuales es sustituido o

insustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, amino, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, ciano y oxo;

R² representa fenilo o un heteroarilo de seis miembros, cada uno de los cuales es insustituido o mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano y amino;

R³ representa hidrógeno, o representa alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cada uno de los cuales es insustituido o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, trifluorometilo, hidroxilo y amino;

R⁴ representa cicloalquilo C₄-C₇ o un heterociclo monocíclico, cada uno de los cuales es insustituido o mono- o poli-sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₄ y oxo; o representa fenilo o un heteroarilo de seis miembros, cada uno de los cuales es insustituido o mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₄ y amino; y

R⁵ representa alquilo C₁-C₆, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo C₃-C₈, amino, alquilamino C₁-C₄, di(alquil C₁-C₄)amino, fenilo, un heteroarilo monocíclico o un heterociclo monocíclico en donde alquilo es insustituido o sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en fluoro, hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁-C₄, acetoxi, amino, acetilamino, ciano, carbamoilo, dimetil carbamoilo y oxo, y fenilo o un heteroarilo es insustituido o mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi y amino.

En las definiciones de sustituyentes para el compuesto de fórmula (1) de acuerdo con la presente invención, el término "alquilo", cuando se usa solo o en combinación como "alquiloxi", significa un radical hidrocarburo de cadena recta o de cadena ramificada. El término "cicloalquilo" representa un anillo alifático saturado que incluye ciclohexilo.

El término "arilo" representa un grupo aromático de 6 a 10 miembros que incluye fenilo, nafilo, etc.

El término "heteroarilo" representa un anillo aromático de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que pueden ser fusionados opcionalmente con benzo o cicloalquilo C_3-C_8 . Los ejemplos del heteroarilo monocíclico son, pero no están limitados a, tiazol, oxazol, tiofeno, furano, pirrol, imidazol, isoxazol, pirazol, triazol, tiadiazol, tetrazol, oxadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y grupos similares a los mismos. Los ejemplos del heteroarilo bicíclico son, pero no están limitados a, indol, benzotiofeno, benzofurano, benzimidazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzotiazol, benzotiadiazol, benzotriazol, quinolina, isoquinolina, purina, furopiridina y grupos similares a los mismos.

El término "heterociclo" representa un anillo de 4 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno y un átomo de azufre, que pueden ser fusionados opcionalmente con benzo-cicloalquilo o cicloalquilo C_3-C_8 y es saturado o insaturado con 1 o 2 enlaces dobles. Ejemplos de los mismos son, pero no están limitados a, piperidina, morfolina, tiamorfolina, pirrolidina, imidazolidina, tetrahidrofurano, piperazina y grupos similares a estos.

Los compuestos preferidos entre los compuestos de

fórmula 1 de acuerdo con la presente invención son aquellos en donde:

i) R^1 representa hidrógeno, metilo, etilo, trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o representa fenilo, oxazolinilo, imidazolinilo, tiazolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es insustituido o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, ciano, oxo e hidroxilo, y más preferentemente, R^1 representa isopropilo, tert-butilo o ciclopropilo; o representa fenilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es insustituido o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, ciano e hidroxilo,

ii) R^2 representa fenilo que es insustituido o mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metoxi y metilo, y más preferentemente, R^2 representa 4-clorofenilo o 2,4-difluorofenilo,

iii) R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, y más preferentemente, R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo,

iv) R^4 representa ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-metilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 4-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo o 4-trifluorometilciclohexilo; o representa fenilo que es insustituido o mono- o di-sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi, y más preferentemente R^4 representa

ciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo o 2,4-difluorofenilo,

v) R^5 representa metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, propilo, isopropilo, isobutilo, tert-butilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OMe$, $-C(CH_3)_2CH_2OEt$, fenilo, oxazolinilo, imidazolinilo, tiazolinilo, tetrahidropiraniilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, furaniilo, tetrahidrofuraniilo, dihidrofuraniilo, tetrahidropiraniilo, piridinilo o piperidinilo, y más preferentemente, R^5 representa isopropilo, tert-butilo, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, furaniilo o tetrahidrofuraniilo.

Los compuestos que más se prefieren entre los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención son aquellos en donde:

R^1 representa isopropilo, tert-butilo o ciclopropilo; o representa fenilo, tetrahidropiraniilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es insustituido o sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, ciano e hidroxilo,

R^2 representa 4-clorofenilo o 2,4-difluorofenilo,

R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo,

R^4 representa ciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo o 2,4-difluorofenilo, y

R^5 representa isopropilo, tert-butilo, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, furaniilo o tetrahidrofuraniilo.

Los compuestos representativos de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes compuestos de la lista:

$N-\{(3S,5S)-1-\{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil\}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il\}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-$

15

acetamida;

N-[(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-(piperazin-1-il-carbonil)pirrolidin-3-il]-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-acetamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-etilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-etilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-

pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-2,2-
dimetilpropanamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluoro-
fenil)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-
il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-2,2-
dimetilpropanamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-cloro-
fenil)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-etilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-
tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-cloro-
fenil)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-
il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-
tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-
difluorofenilo)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metil-
piperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-
dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluoro-
fenil)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-
il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-3-
hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-cloro-
fenil)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-
il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metilciclohexil)-
tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-
pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-2,2-dimetil-N-(*cis*-4-metil-
ciclohexil)propanamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluoro-
fenil)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-2,2-dimetil-N-(*cis*-4-metil-

(7)

ciclohexil)propanamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)propanamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)propanamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-etilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-3-furamida;

(2*R*)-*N*-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-difluorociclohexil)-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-

pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-difluorociclohexil)-
acetamida;

N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)-
pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-etilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-difluorociclohexil)-
acetamida;

N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)-
pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-difluorociclohexil)-
acetamida;

N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(2,4-difluoro-
fenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2-
dimetilpropanamida;

(2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-cloro-
fenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-difluorociclohexil)-
tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2S)-N-{(3S,5R)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(2,4-
difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metil-
piperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-
dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3S,5R)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(2,4-difluoro-
fenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-
il)carbonil]pirrolidin-3-il}-2,2-dimetil-N-(cis-4-
metilciclohexil)propanamida;

(2S)-N-{(3S,5R)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-cloro-
fenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-
il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-
tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2S)-N-{(3S,5R)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-cloro-
fenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)-

tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*,5*R*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-3-hidroxi-2,2-dimetil-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)propanamida;

N-{(3*S*,5*R*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*,5*R*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*,5*R*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-acetamida;

(2*R*)-*N*-{(3*S*,5*R*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenilo)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(6-metilpiridazina-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(6-

cloropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1,6-dihidropiridazina-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-fenilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2*H*-thiopiran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2-dimetilpropanamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-difluorociclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*R*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-

dimetilciclohexil) tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-2,2-dimetil-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)propanamida;

N-{(3*S*, 5*R*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4-metilciclohexil)acetamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*, 5*R*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*, 5*R*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenilo)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-

pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-difluorociclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*,5*R*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-isopropilpirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(6-metilpiridazina-3-il)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-piridina-2-ilpirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-2,2-dimetilpropanamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-piridina-2-ilpirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1,6-dihidropiridazina-3-ilpirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-pirimidina-2-ilpirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-2,2-dimetilpropanamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-piridina-2-ilpirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(5-cianopiridina-2-il)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metil-

ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N -{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(4,4-dimetilciclohexil)-2,2-dimetilpropanamida;

(2*S*)- N -{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(2-metilfenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)- N -{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-il)pirrolidin-3-il]-carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(*cis*-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)- N -{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(*cis*-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)- N -{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*R*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)- N -{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*S*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)- N -{(3*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenilo)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)- N -{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenilo)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(2,4-difluorofenilo)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N -[(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-

pirrolidin-3-il]carbonil}-5-(piperazin-1-ilcarbonil)-
pirrolidin-3-il]-N-(2,4-difluorofenilo)-2-metilpropanamida;

N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)-
pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(2,4-difluorofenil)-2-metil-
propanamida;

N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)-
pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(2,4-difluorofenil)-2,2-
dimetilpropanamida;

N-[(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)-
pirrolidin-3-il]carbonil}-5-(piperazin-1-ilcarbonil)-
pirrolidin-3-il]-N-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetil-
propanamida;

N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(2,4-difluoro-
fenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-
il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(2,4-difluorofenil)-2,2-
dimetilpropanamida;

N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)-
pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(2,4-difluorofenil)-2-furamida; y
N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(2,4-difluoro-
fenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-
il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(2,4-difluorofenil)-2-furamida.

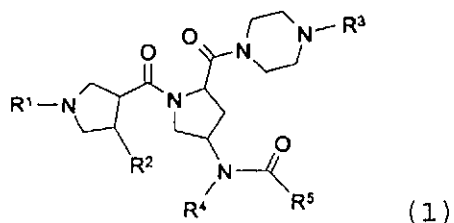
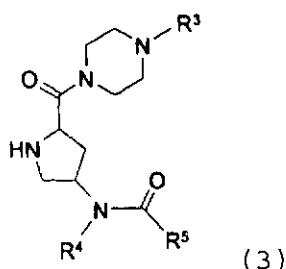
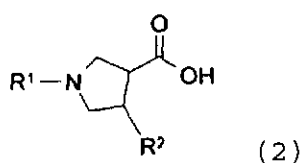
Los compuestos de acuerdo con la presente invención también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos formadas por ácidos que tienen un anión farmacéuticamente aceptable para formar sales de adición de ácidos no tóxicas incluyendo, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, y similares; ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido tartárico, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido acético, ácido

25

tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido glucónico, ácido benzoico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido maleico, y similares; ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico o ácido naftalenosulfónico, y similares; y más preferentemente sales de adición de ácidos formadas por ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico o ácido hidrohálico, y similares. Los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención pueden ser convertidos en sus sales por métodos convencionales.

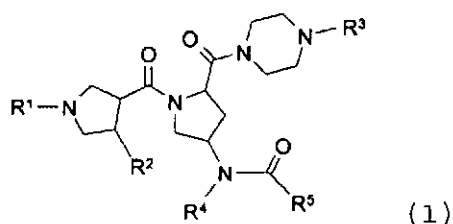
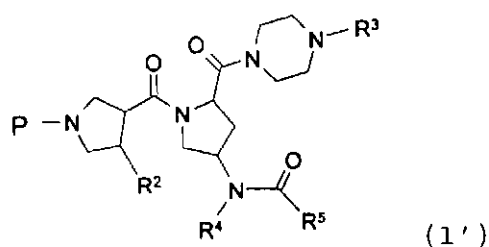
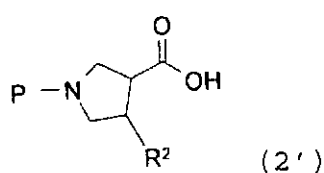
Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden tener un centro de carbono asimétrico, y así pueden estar presentes como las formas isoméricas R o S, racematos, mezclas diastereoméricas, y diastereómeros individuales. La presente invención comprende todas estas formas y mezclas isoméricas.

En otro aspecto, la presente invención provee un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 1 que comprende el paso de acoplamiento de amida de un compuesto de fórmula 2 con un compuesto de fórmula 3:



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son los mismos que los definidos más arriba.

Adicionalmente, la presente invención provee un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 1 que comprende los pasos de acoplamiento de amida de un compuesto de fórmula 2' con un compuesto de fórmula 3 para formar un compuesto de fórmula 1'; y desproteger el compuesto de fórmula 1':



en donde:

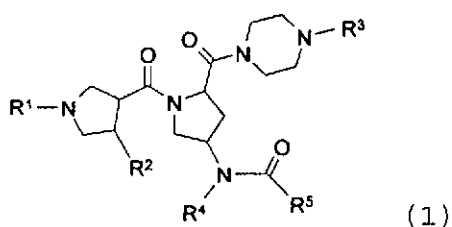
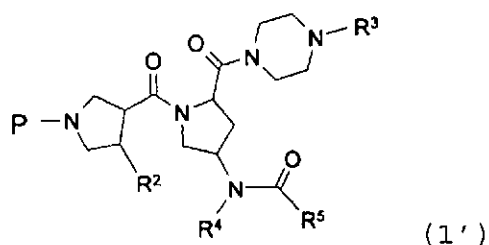
R^1 representa hidrógeno,

R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son los mismos que los definidos más arriba, y

P representa un grupo amino-protector, preferentemente t-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz) o fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc).

Adicionalmente, la presente invención provee un procedimiento para preparar el compuesto de fórmula 1 que comprende los pasos de desproteger el compuesto de fórmula 1' o 2' en el procedimiento mencionado más arriba seguido por i)

aminación reductora con alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇ o un heterociclo que incluye un sustituyente oxo o ii) acoplamiento con arilhaluro o heteroarilhaluro:



en donde:

R¹ representa alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, un heterociclo o un heteroarilo que es insustituido o sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, amino, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, ciano y oxo, y

R², R³, R⁴, R⁵ y P son los mismos que los definidos más arriba.

Es preferible llevar a cabo los procedimientos arriba mencionados de acuerdo con la presente invención en un solvente convencional que no tenga un efecto adverso a la reacción, y es particularmente preferible usar uno o más solventes seleccionados entre el grupo que consiste en, pero no limitado a, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, cloruro de metileno y cloroformo.

La reacción de desprotección para grupos amino puede ser llevada a cabo en presencia de un ácido fuerte tal como ácido clorhídrico (HCl), ácido trifluoroacético (TFA), etc., en presencia de una base amina tal como trietilamina, diisopropiletilamina (DIPEA) etc., o por hidrogenación. Condiciones de reacción específicas se describen en T.W.

Green & G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Capítulo 7, págs. 309-405.

Adicionalmente, los agentes de acoplamiento útiles en la reacción de acoplamiento son, pero no están limitados a, carbodiimidas tales como diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC), 1,1'-dicarbonildiidiazol (CDI), etc. en combinación con 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) o 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT); o cloruro del ácido bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOP-Cl), difenilofosforilazida (DPPA), N-[dimetilamino-1H-1,2,3-triazol[4,5-b]piridina-1-il-metileno]-N-metilmetanamina (HATU), etc.

Los compuestos de fórmula 1 preparados por el procedimiento de la presente invención pueden ser convertidos en sales de los mismos por métodos convencionales.

Después que se completaron las reacciones arriba mencionadas de acuerdo con el procedimiento de la presente invención, los productos pueden ser separados y purificados por tratamientos posteriores convencionales, por ejemplo, cromatografía, recristalización, etc.

Los compuestos de la presente invención tienen un potente efecto agonista contra los receptores de melanocortina, y así la presente invención provee una composición agonista del receptor de la melanocortina que comprende el compuesto de fórmula 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo como un ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, la composición de acuerdo con la presente invención tiene un potente efecto para la prevención y el tratamiento de, pero no limitado a, la obesidad, la disfunción eréctil, la diabetes y la inflamación.

Cuando el compuesto de acuerdo con la presente invención es administrado para propósitos clínicos, una dosis diaria preferida estaría comprendida dentro del rango de 0,01 a 10

mg/kg de peso corporal como dosis unitaria o dosis separada. Sin embargo, un nivel de dosis específico para pacientes individuales puede variar, dependiendo del compuesto específico que se use, el peso, el sexo, la condición de salud, la dieta, el tiempo y el método de administración del fármaco, la velocidad de excreción, la mezcla del fármaco y la gravedad de la condición de enfermedad.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser administrados por cualquier vía de administración dependiendo del propósito. Se prefiere la administración por inyección, por vía oral y por vía nasal, pero la administración se puede hacer por vía dérmica, intraperitoneal, retroperitoneal y rectal.

El preparado de la inyección, por ejemplo, la suspensión acuosa u oleosa para inyección estéril, se puede preparar de acuerdo con métodos conocidos usando dispersantes apropiados, agentes humectantes o agentes de suspensión. Los solventes útiles para este propósito son agua, solución de Ringer y solución de NaCl isotónica. También se usa convencionalmente el aceite fijo esterilizado como solvente o medio de suspensión. Cualquier aceite fijo no irritable incluyendo mono-, di-glicéridos, se puede usar para este propósito y ácidos grasos tales como ácido oleico se pueden usar para la preparación de una inyección.

Las formas de dosificación para la administración oral son cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos, y en particular son útiles las cápsulas y los comprimidos. Los comprimidos y las píldoras se preparan preferentemente con recubrimiento entérico. Las formas de dosificación sólidas se pueden preparar mezclando los compuestos de fórmula 1 de acuerdo con la presente invención con uno o más diluyentes inertes tales como sacarosa, lactosa, almidón, etc., y vehículos, por ejemplo, lubricantes como estearato de magnesio, desintegrantes, agentes ligantes, etc.

La presente invención se describe con mayores detalles por las siguientes Preparaciones y Ejemplos, pero el alcance de la presente invención no está limitado por los mismos de ninguna manera.

Las abreviaturas usadas en las siguientes Preparaciones y Ejemplos son como sigue:

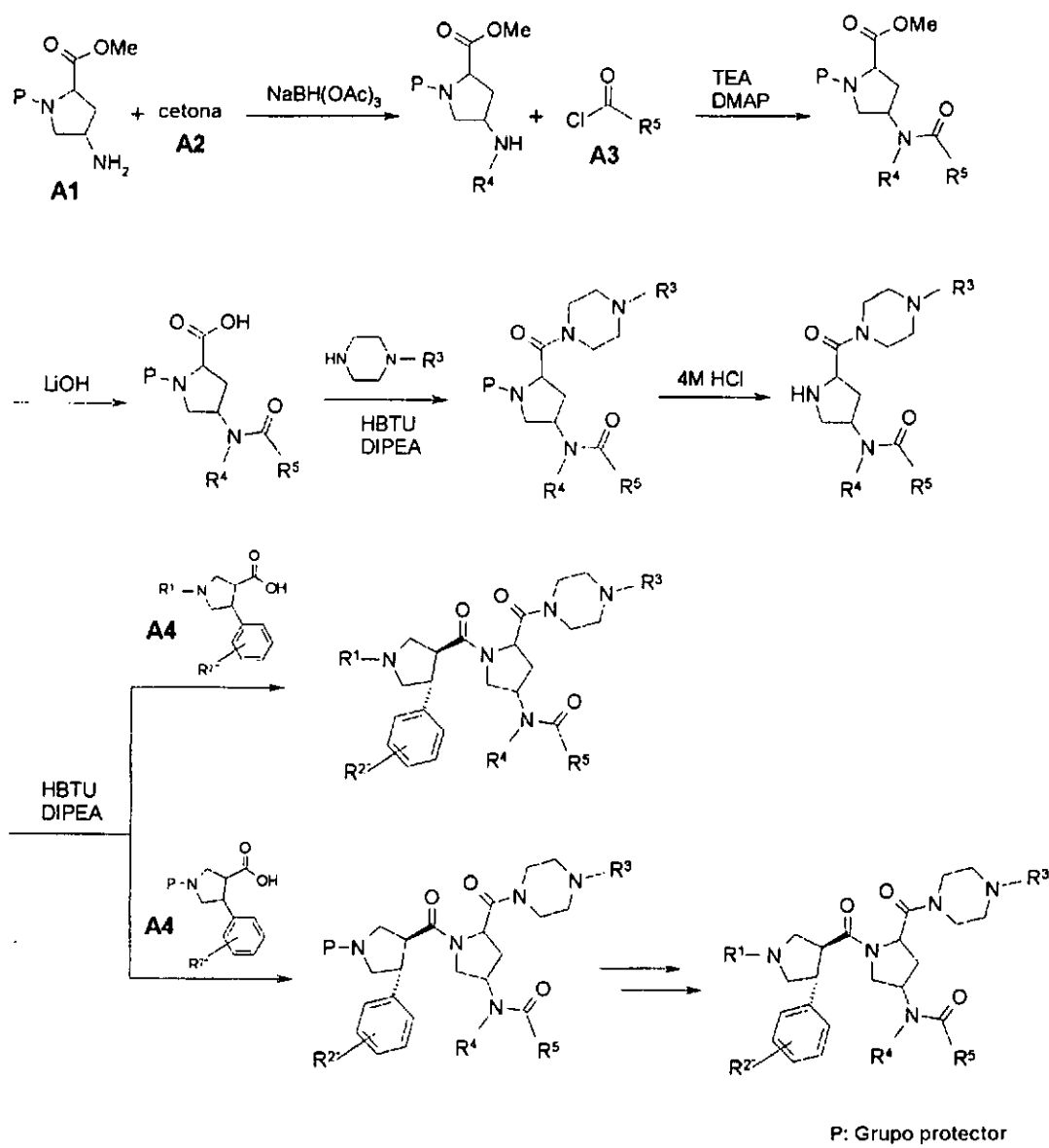
Ac:	acetilo
AcOH:	ácido acético
(Ac) ₂ O:	anhídrido acético
Bn:	bencilo
n-Bu:	n-butilo
t-Bu:	t-butilo
Bu:	butilo
BOC(Boc):	t-butoxicarbonilo
c-Hex:	ciclohexilo
c-Bu:	ciclobutilo
c-Pen:	ciclopentilo
c-Pr:	ciclopropilo
Cs ₂ CO ₃ :	carbonato de cesio
CuSO ₄ ·5H ₂ O:	sulfato de cobre (II) pentahidrato
DAST:	trifluoruro de dietilaminoazufre
DCE:	dicloroetano
DCM:	diclorometano
diMe	dimetilo
diF:	difluoro
DIPEA:	diisopropiletilamina
DMAP:	4-dimetilaminopiridina
DMF:	N,N-dimetilformamida
DMSO:	dimetilsulfóxido
EDC:	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
Et:	etilo
EtOAc:	acetato de etilo
Et ₂ O:	éter dietílico

HCl:	ácido clorhídrico
H ₂ O ₂ :	peróxido de hidrógeno
Hex:	hexano normal
HOBT:	hidroxibenzotriazol
HBTU:	hexafluorofosfato de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)- 1,1,3,3-tetrametiluronio
i-Pr:	isopropilo
i-Bu:	isobutilo
K ₂ CO ₃ :	carbonato de potasio
LHMDS:	bis(trimetilsilil)amida de litio
LiBH ₄ :	borohidruro de litio
LiCl:	cloruro de litio
LiOH:	hidróxido de litio
Me:	metilo
MeOH	metanol
MTBE:	metil t-butil éter
MgSO ₄ :	sulfato de magnesio
NaBH ₄ :	borohidruro de sodio
NaBH ₃ CN:	borocianohidruro de sodio
NaBH(OAc) ₃ :	triacetoxiborohidruro de sodio
NaIO ₄ :	metaperyodinato de sodio
NaOtBu:	t-butóxido de sodio
NaOH:	hidróxido de sodio
NaN ₃ :	azida de sodio
OsO ₄ :	tetróxido de osmio
Pir:	piridina
Ph:	fenilo
Pr:	propilo
t-Bu:	t-butilo
TEA:	triethylamina
TFA:	ácido trifluoroacético
THF:	tetrahidrofurano

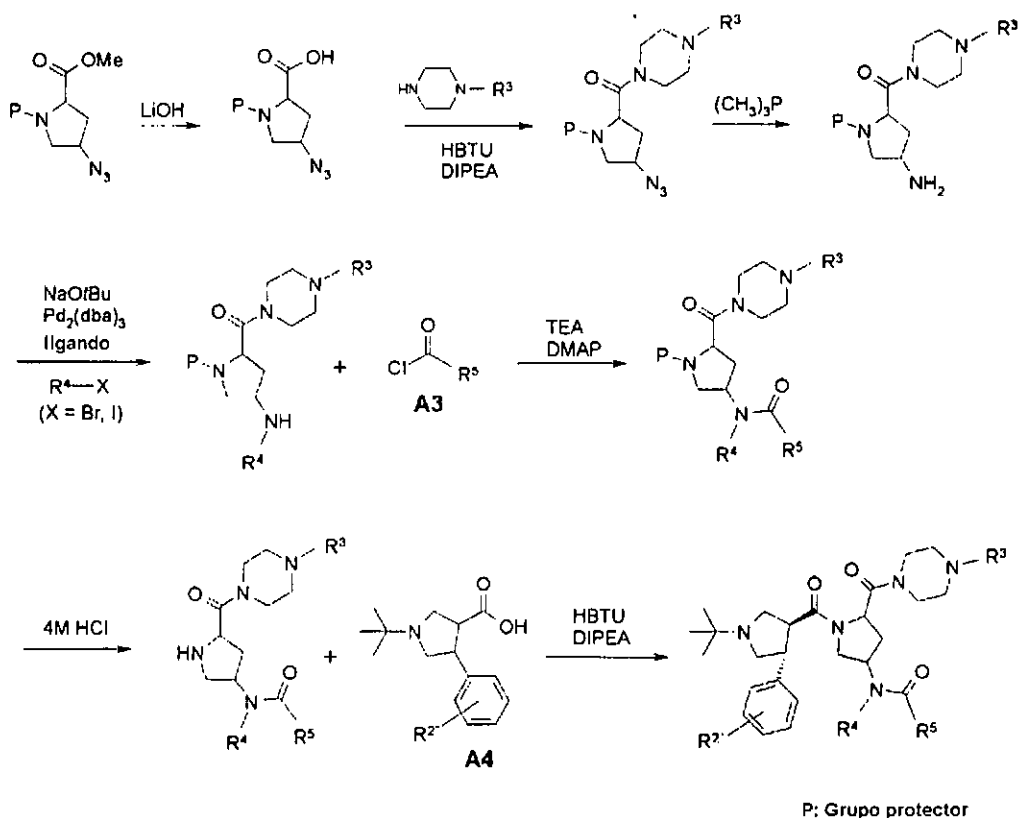
Particularmente, en las siguientes Preparaciones y en los Ejemplos, los compuestos de la presente invención fueron

preparados de acuerdo con los siguientes procedimientos de síntesis (Esquemas de reacción A y B).

[Esquema de reacción A]



[Esquema de reacción B]



Los métodos de preparación de los compuestos intermediarios A1 son como sigue:

Preparación 1: (2S,4S)-1-Boc-4-aminopirrolidin-2-carboxilato de metilo

Paso A: (4R)-1-Boc-4-hidroxi-L-prolina

Se disolvió (4R)-hidroxi-L-prolina (5,08 g, 38,77 mmoles) en 1N NaOH (40 ml) y 1,4-dioxano (40 ml), y a la solución resultante se agregó de a gotas a 0°C dicarbonato de di-t-butilo (9,3 g, 42,6 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, se concentró al vacío, se acidificó con HCl 1N, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (8,84 g, 99%).

MS [M+H] = 232 (M+1).

Paso B: (2S,4R)-1-Boc-4-hidroxipirrolidina-2-carboxilato de metilo

Se disolvió (4R)-1-Boc-4-hidroxi-L-prolina (8 g, 34,63

35

mmoles), obtenida en el Paso A, en DMF (80 ml) y se agregó K_2CO_3 (14 g, 101 mmoles), y luego se agregó yoduro de metilo (2,6 ml, 51,9 mmoles) de a gotas a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas, se concentró al vacío, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (8,0 g, 95%).

MS [M+H] = 246 (M+1).

Paso C: (2S,4R)-1-Boc-4-[(metilsulfonil)oxi]-pirrolidin-2-carboxilato de metilo

El (2S,4R)-1-Boc-4-hidroxipirrolidin-2-carboxilato de metilo (8 g, 32,65 mmoles) obtenido en el Paso B se disolvió en DCM (80 ml) y se agregó al mismo TEA (11,99 ml, 81,56 mmoles), y luego se agregó de a gotas a 0°C cloruro de metanosulfonilo (3,77 ml, 48,9 mmoles). Después que se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, los extractos orgánicos se lavaron con HCl 1N, solución acuosa de $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (9,4 g, 90%).

MS [M+H] = 324 (M+1).

Paso D: (2S,4S)-1-Boc-4-azidopirrolidin-2-carboxilato de metilo

El (2S,4R)-1-Boc-4-[(metilsulfonil)oxi]pirrolidina-2-carboxilato de metilo (9 g, 27,86 mmoles) obtenido en el Paso C se disolvió en DMF (80 ml) y se agregó al mismo NaN_3 (2,7 g, 41,79 mmoles) y se agitó a 90°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/4) para dar el compuesto del título (6 g, 80%).

MS [M+H] = 271 (M+1).

36

Paso E: (2S,4S)-1-Boc-4-aminopirrolidin-2-carboxilato de metilo

El (2S,4S)-1-Boc-4-azidopirrolidin-2-carboxilato de metilo (6 g, 22,22 mmoles) obtenido en el Paso D se disolvió en THF (15 ml) y se agregó de a gotas a 0-5°C trimetilfosfina (2,36 ml, 26,64 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró al vacío, se basificó con NaHCO₃ saturado y se extrajo con EtOAc dos veces. Los extractos orgánicos se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite (5,34 g, 98,5 %).

MS [M+H] = 245 (M+1).

Preparación 2: (2R,4S)-1-Boc-4-aminopirrolidin-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de (4R)-hidroxi-D-prolina de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 1.

MS [M+H] = 245 (M+1).

Preparación 3: (2S,4R)-1-Boc-4-aminopirrolidin-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó a partir de (4S)-hidroxi-L-prolina de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 1.

MS [M+H] = 245 (M+1).

Los métodos de preparación de los compuestos intermediarios A2 son como sigue:

Preparación 4: 4,4-dimetil-ciclohexanona

Se colocó 4,4-dimetil-ciclohexen-1-ona (5 g, 40,3 mmoles) en un recipiente de reacción de hidrógeno y se agregó n-pentano (15 ml), agregando luego Pd/C (500 mg). El recipiente de reacción de hidrógeno fue presurizado con hidrógeno (25 psi), y la reacción se llevó a cabo durante 30 minutos. Después de completar la reacción, el material tipo sólido se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (5 g,

37

98%).

MS [M+H] = 127 (M+1).

Preparación 5: 4,4-difluoro-ciclohexanona

Paso A: 8,8-difluoro-1,4-dioxospiro[4.5]decano

Se disolvió 1,4-ciclohexanodion-mono-etileno cetal (25 g, 160 mmol), que se puede obtener comercialmente, en DCM (500 ml), y se agregó de a gotas a 0°C DAST (52 g, 2,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, y se agitó hasta que se completó la reacción. Después que se confirmó que todos los reactivos desaparecieron por TLC, la solución de reacción se agregó a una solución acuosa de NaHCO₃ saturada (700 ml) para terminar la reacción, y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución acuosa de NaHCO₃ saturada y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación ulterior.

Paso B: 4,4-difluoro-ciclohexanona

El 8,8-difluoro-1,4-dioxospiro[4.5]decano obtenido en el Paso A se disolvió en acetona (90 ml) y HCl 3N (900 ml), y se agitó hasta que se completó la reacción. Luego se extrajo la mezcla de reacción con DCM, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se usó en la reacción siguiente sin purificación ulterior.

MS [M+H] = 135 (M+1).

Los métodos para preparar compuestos intermediarios A3 que no se pueden obtener comercialmente son como sigue:

Preparación 6: Cloruro de (2S)-tetrahidrofuran-2-carbonilo

Se disolvió ácido (2S)-tetrahidrofuran-2-carboxílico (25 g, 0,215 moles) en DCM (25 ml) y la solución se enfrió a 0°C y se agregó cloruro de oxalilo (43,7 g, 0,344 moles) de a gotas a la misma. Se agregó DMF (50 µl) a la mezcla de

reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Luego la mezcla de reacción se concentró al vacío a 20-30°C hasta que el volumen residual de la mezcla de reacción era de aprox. 30 ml. La mezcla de reacción se calentó a aprox. 150-160°C y se destiló al vacío a 80-100°C de temperatura interior para dar el compuesto del título (24 g, 82,8%).

Preparación 7: Cloruro de (2R)-tetrahidrofuran-2-carbonilo

El compuesto del título se preparó a partir del ácido (2R)-tetrahidrofuran-2-carboxílico de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 6.

Preparación 8: Cloruro de tetrahidrofuran-3-carbonilo

Se disolvió ácido tetrahidrofuran-3-carboxílico (25 g, 0,215 moles) en DCM (25 ml), y la solución se enfrió a 0°C y se agregó cloruro de oxalilo (43,7 g, 0,344 moles) de a gotas a la misma. Se agregó DMF (50 µl) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Luego la mezcla de reacción se concentró al vacío a 20-30°C hasta que el volumen residual de la mezcla de reacción fue de aprox. 30 ml. El residuo obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación ulterior.

Preparación 9: Cloruro de 3-furoilo

Se disolvió ácido 3-furoico (25 g, 0,192 moles) en DCM (25 ml) y la solución se enfrió a 0°C y se agregó de a gotas cloruro de oxalilo (39,0 g, 0,307 moles). Se agregó DMF (50 µl) a la mezcla de reacción y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío a 20-30°C hasta que el volumen residual de la mezcla de reacción fue de aprox. 30 ml. El residuo obtenido se usó en la siguiente reacción sin purificación ulterior

Preparación 10: Cloruro de 2,2-dimetil-3-acetiloxipropionilo

Paso A: Ácido 2,2-dimetil-3-acetiloxipropiónico

Se disolvió 2,2-dimetil-3-hidroxipropiónico (11,8 g, 100 mmoles) en piridina (30 ml), y la solución de reacción se enfrió a 0°C. Se agregó lentamente de a gotas cloruro de acetilo (11,8 g, 15,0 mmoles), la temperatura se elevó luego a temperatura ambiente, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después que se completó la reacción, se agregó HCl 1N (30 ml) para ajustar el pH a 3-4, y luego la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con HCl 1N, 4-5 veces, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron al vacío, dando el compuesto del título (15,2 g, 95,0%).

MS [M+H] = 161 (M+1).

Paso B: Cloruro de 2,2-dimetil-3-acetiloxipropionilo

El producto del Paso A, ácido 2,2-dimetil-3-acetiloxipropiónico (11,76 g, 80 mmoles), se disolvió en benceno (100 ml), y la solución de reacción se enfrió a 0°C, y luego se agregó lentamente de a gotas cloruro de oxalilo (15,0 g, 120 mmoles). Después de 3 horas, se retiró el solvente al vacío, y la mezcla de reacción se destiló al vacío para dar el compuesto del título.

MS [M+H] = 179 (M+1).

Los métodos de preparación de los compuestos intermediarios A4 son como sigue:

Preparación 11: Ácido (3S,4R)-1-t-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la WO 2004/09126.

Preparación 12: Ácido (3S,4R)-1-t-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir de 2-bromo-1-(4-clorofenil)etanona, obtenida comercialmente, de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 11.

Preparación 13: Ácido (3S,4R)-1-Boc-4-(2,4-

difluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico

Paso A: (4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carbonitrilo

El (4R)-1-t-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carbonitrilo (4 g, 15,15 mmoles) que se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la WO 2004/09126, se disolvió en DCE (10 ml) y se agregó de a gotas a 0°C cloroformato de 1-cloroetilo (2,45 ml, 22,68 mmoles). La solución de reacción se calentó a 70°C, y manteniendo esta temperatura, se agregó de a gotas durante 2 horas 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (4,87 g, 22,72 mmoles) disuelto en DCE (10 ml). Después que la reacción se completó, se agregó metanol (10 ml), y manteniendo la temperatura, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora adicional, y se concentró al vacío. El concentrado obtenido se usó en la reacción siguiente sin purificación ulterior.

MS [M+1] = 209 (M+1).

Paso B: (4R)-1-BOC-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carbonitrilo

Se disolvieron el (4R)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carbonitrilo obtenido en el Paso A, DMAP (1,8 g, 15,15 mmoles) y TEA (5,56 ml, 15,15 mmoles) en DCM (10 ml) y se agregó de a gotas 0°C dicarbonato de di-t-butilo (4,9 g, 22,7 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas, se concentró al vacío, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con HCl 1N y salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se concentraron al vacío, y se purificaron por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/6) para dar el compuesto del título (3,3 g, rendimiento total de los Pasos A y B: 72%).

MS [M+H] = 309 (M+1).

Paso C: Ácido (3S,4R)-1-Boc-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico

El (4R)-1-BOC-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-

carbonitrilo (3,3 g, 10,6 mmoles) obtenido en el Paso B se disolvió en etanol (10 ml) y se agregó una solución de NaOH 6N (5 ml), y se agitó a 70°C durante 4 horas. Después que se completó la reacción, el solvente se eliminó, la mezcla de reacción se diluyó con éter y la solución orgánica fue acidificada suficientemente y lavada con HCl 6N. La solución orgánica obtenida se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (3,43 g, 99,0 %).

MS [M+1] = 328 (M+1).

Preparación 14: Ácido (3S,4R)-1-Boc-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó a partir del intermediario 4-clorofenilpirrolidina-3-carbonitrilo obtenido en la Preparación 12 de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 13.

MS [M+1] = 326 (M+1).

Preparación 15: Ácido (3R,4R)-1-t-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxílico

Paso A: (3R,4R)-1-t-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carbonitrilo

El 3-{t-butil[(2S)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil]-amino}propanonitrilo (5 g, 17,80 mmoles) preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en la WO 2004/09126 se disolvió en THF (27 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -20°C o menos, a la cual se agregó clorodietilfosfato (2,69 ml, 18,70 mmoles). La temperatura de reacción se mantuvo a 12-18°C, durante lo cual se agregó LHMDS 1M (37,4 ml, 37,38 mmoles) de a gotas durante 2 horas. Después que se completó la reacción, se agregó agua (45 ml) mientras la temperatura se mantenía a 15°C o menos. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se extrajo con EtOAc. Así, la solución orgánica extraída se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/3) para dar

el compuesto del título (0,5 g, 10,69%).

MS [M+1] = 263 (M+1).

Paso B: Ácido (3R,4R)-1-t-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidina-3-carboxílico

Al (3R,4R)-1-t-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carbonitrilo (0,4 g, 1,52 mmoles) obtenido en el Paso A se agregó HCl conc. (10 ml), y la mezcla se agitó durante 5 horas a 110°C. Después de completar la reacción, la mezcla se enfrió a 20-25°C, y se concentró al vacío. Nuevamente, la mezcla se concentró al vacío 3 veces usando EtOAc. Se agregó EtOAc al residuo, y la mezcla se agitó durante 3-4 horas y se filtró para dar el compuesto del título (0,27 g, 62,95%).

MS [M+1] = 282 (M+1).

Preparación 16: Ácido (3S,4S)-1-t-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-carboxílico

Paso A: (3S,4S)-1-t-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carbonitrilo

El 3-{t-butil[(2R)-2-(4-clorofenil)-2-hidroxietil]-amino}propanonitrilo (5 g, 17,80 mmoles) que se preparó a partir de (R)-1-metil-3,3-difeniltetrahydro-pirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborol en tres pasos de acuerdo con el procedimiento descrito en la WO 2004/09126, se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso A de la Preparación 15 para dar el compuesto del título (0,6 g, 12,82%).

MS [M+1] = 263 (M+1).

Paso B: Ácido (3S,4S)-1-t-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-carboxílico

Al (3S,4S)-1-t-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carbonitrilo (0,4 g, 1,52 mmoles) obtenido en el Paso A se agregó HCl conc. (10 ml), y la mezcla se agitó durante 5 horas a 110°C. Después de completar la reacción, la mezcla se enfrió a 20-25°C, y se concentró al vacío. Nuevamente, la mezcla se concentró al vacío 2-3 veces usando DCM. Se agregó

DCM al residuo y la mezcla se agitó durante 3-4 horas y se filtró para dar el compuesto del título (0,19 g, 44,30%).

MS [M+1] = 282 (M+1).

Preparación 17: Ácido (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(6-metilpiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico

Paso A: (3S,4R)-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo

El ácido (3S, 4R)-1-BOC-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (0,70 g, 2,15 mmoles) obtenido en la Preparación 14 se disolvió en DCE (3 ml) y se agregó de a gotas HCl 4N (3 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó MeOH (5 ml) a la solución de reacción. Luego, la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró al vacío. Se agregaron DCE (2 ml) y EtOAc (10 ml) al residuo obtenido. Luego, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se filtró para dar el compuesto del título (0,46 g, 90,0%).

MS [M+1] = 240 (M+1).

Paso B: (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(6-metilpiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo

El producto del Paso A, (3S,4R)-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,46 g, 1,92 mmoles) se disolvió en dioxano (2 ml). Se agregaron DIPEA (1,34 ml, 7,67 mmoles) y 3-cloro-6-metilpiridazina (0,74 g, 5,76 mmoles). La reacción se llevó a cabo a 180°C durante 5 minutos con microondas. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Se agregó EtOAc al residuo obtenido. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/2) para dar el compuesto del título (0,48 g, 75%).

MS [M+H] = 332 (M+1).

Paso C: Ácido (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(6-metilpiperazin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico

El producto del Paso B, (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(6-

metilpiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,48 g, 1,45 mmoles) se disolvió en MeOH (4 ml) y agua (0,4 ml), y se agregó LiOH (0,1 g, 4,18 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con agua. A la mezcla diluida, se agregó HCl 1N (4,18 ml). Luego, la mezcla de reacción se extrajo 3 veces con DCE/MeOH (10/1). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (0,32 g, 70%).

MS [M+H] = 318 (M+1).

Preparación 18: Ácido (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-3-carboxílico

Paso A: (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo

El producto del Paso A en la Preparación 17, (3S,4R)-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,46 g, 1,92 mmoles) se disolvió en 1,4-dioxano (2 ml). Se agregaron DIPEA (1,34 ml, 7,67 mmoles) y 2-bromo-1,3-tiazol (1,57 g, 9,6 mmoles). La reacción se llevó a cabo a 180°C durante 20 minutos con microondas. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/3) para dar el compuesto del título (0,15 g, 25%).

MS [M+H] = 325 (M+1).

Paso B: Ácido (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0,10 g, 70%) se preparó a partir del producto del Paso A, el (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,15 g, 0,46 mmoles), de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso C de la Preparación 17.

MS [M+H] = 311 (M+1).

45

Preparación 19: Ácido (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(6-cloropiridazina-3-il)pirrolidina-3-carboxílico

Paso A: (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo

El compuesto del título (0,46 g, 90%) se preparó a partir del producto de la Preparación 13, el ácido (3*S*,4*R*)-1-Boc-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (0,70 g, 2,15 mmoles), de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso A de la Preparación 17.

MS [M+1] = 242 (M+1).

Paso B: (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(6-cloropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo

El producto del Paso A, (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,46 g, 1,91 mmoles), se disolvió en dioxano (2 ml). Se agregaron DIPEA (1,33 ml, 7,64 mmoles) y 3,6-dicloropiridazina (1,42 g, 9,55 mmoles). La reacción se llevó a cabo a 120°C durante 5 minutos y a 150°C durante 10 minutos con microondas. Luego, la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/5) para dar el compuesto del título (0,44 g, 65%).

MS [M+H] = 354 (M+1).

Paso C: Ácido (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(6-cloropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0,30 g, 70%) se preparó a partir del producto del Paso B, (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(6-cloropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo, de acuerdo con el mismo procedimiento descrito en el Paso C de la Preparación 17.

MS [M+H] = 340 (M+1).

Preparación 20: Ácido (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(6-cloropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0,30 g, 70%) se preparó a

partir del producto de la Preparación 14, el ácido (3*S*,4*R*)-1-Boc-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico, de acuerdo con el mismo procedimiento que en la Preparación 19.

MS [M+1] = 242 (M+1).

Preparación 21: Ácido (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico

Paso A: (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo

El intermediario obtenido durante la Preparación 20, el (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(6-cloropiridazin-3-il)-pirrolidina-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 2,84 mmoles) se disolvió en MeOH (5 ml). Se agregaron 1,4-ciclohexadieno (2,27 g, 28,4 mmoles) y Pd/C al 10% (1,0 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/2) para dar el compuesto del título (0,72 g, 80%).

Paso B: Ácido (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0,48 g, 70%) se preparó a partir del producto del Paso A, el (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,72 g, 2,27 mmoles), de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso C de la Preparación 17.

MS [M+H] = 304 (M+1).

Preparación 22: Ácido (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico

Paso A: (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo

Al intermediario obtenido durante la Preparación 20, el (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(6-cloropiridazin-3-il)-pirrolidina-3-carboxilato de metilo (1,0 g, 2,84 mmoles), se

47

agregó AcOH (4 ml). La reacción se llevó a cabo a 200°C durante 5 minutos con microondas y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La solución orgánica se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/1) para dar el compuesto del título (0,76 g, 80%).

MS [M+H] = 334 (M+1).

Paso B: Ácido (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico

El compuesto del título (0,51 g, 70%) se preparó a partir del producto del Paso A, el (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,76 g, 2,28 mmoles), de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso C de la Preparación 17.

MS [M+H] = 320 (M+1).

Preparación 23: Ácido (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico

Paso A: (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo

El (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxilato de metilo obtenido en el Paso A de la Preparación 22 se disolvió en DMF (5 ml). Se agregó Cs₂CO₃ (1,11 g, 3,41 mmoles), y luego se agregó de a gotas yoduro de metilo (0,71 ml, 11,40 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 20-30°C durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/1) para dar el compuesto del título (0,55 g, 70%).

MS [M+H] = 348 (M+1).

Paso B: Ácido (3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico

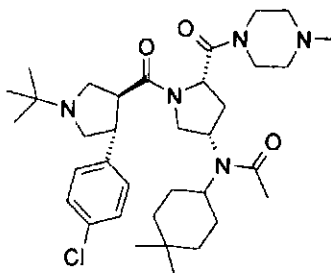
El compuesto del título (0,37 g, 70%) se preparó a

partir del producto del Paso A, el (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazin-3-il) pirrolidina-3-carboxilato de metilo (0,55 g, 1,58 mmoles), de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso C de la Preparación 17.

MS [M+H] = 334 (M+1).

Los compuestos de los Ejemplos sintetizados por el procedimiento del Esquema de reacción A son como sigue:

Ejemplo 1: Sal TFA de N-{(3*S*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)acetamida



Sal TFA de

Paso A: (2*S*,4*S*)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)-amino]pirrolidina-2-carboxilato de metilo

El (2*S*,4*S*)-1-Boc-4-aminopirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,07 g, 4,38 mmoles), obtenido en la Preparación 1, y 4,4-dimetilciclohexanona (0,66 g, 5,25 mmoles) se disolvieron en DCE (10 ml), y se agregó NaBH(OAc)₃ (1,39 g, 6,57 mmoles) a temperatura ambiente. Después que se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, los extractos orgánicos se extrajeron con una solución acuosa de NaHCO₃ saturada. La solución orgánica extraída se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/2) para dar el compuesto del título (1,16 g, 75%).

MS [M+H] = 355 (M+1).

Paso B: (2*S*,4*S*)-1-BOC-4-[acetil(4,4-dimetilciclohexil)amino]pirrolidina-2-carboxilato de metilo

El (2*S*,4*S*)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)amino]-

49

pirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,01 g, 2,84 mmoles), obtenido en el Paso A, se disolvió en piridina (5 ml), y se agregó Ac_2O (1,34 ml, 14,20 mmoles) a temperatura ambiente. La solución de reacción se calentó a 90°C y se agitó durante 2 horas. Después de completar la reacción, se agregó la solución acuosa de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y se extrajo la solución con EtOAc. La solución orgánica extraída se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/1) para dar el compuesto del título (0,98 g, 87%).

MS $[\text{M}+\text{H}] = 397$ ($\text{M}+1$).

Paso C: (4S)-1-BOC-4-[acetil(4,4-dimetilciclohexil)-amino]-L-prolina

El (2S,4S)-1-BOC-4-[acetil(4,4-dimetilciclohexil)-amino]pirrolidina-2-carboxilato de metilo (0,98 g, 2,47 mmoles), obtenido en el Paso B, se disolvió en MeOH (8 ml) y agua (1,6 ml). Se agregó LiOH (0,18 g, 7,52 mmoles) a $0-5^\circ\text{C}$. Después que se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró al vacío, el residuo obtenido se diluyó con agua y la solución se extrajo con EtOAc. La solución orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,92 g, 97%).

MS $[\text{M}+\text{H}] = 383$ ($\text{M}+1$).

Paso D: (2S,4S)-1-BOC-4-[acetil(4,4-dimetilciclohexil)amino]-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-pirrolidina

La (4S)-1-BOC-4-[acetil(4,4-dimetilciclohexil)amino]-L-prolina (0,92 g, 2,41 mmoles), obtenida en el Paso C, se disolvió en DMF (10 ml) y se agregó DIPEA (1,05 ml, 6,01 mmoles). También se agregaron 1-metilpiperazina (0,32 ml, 2,89 mmoles) y HBTU (0,91 g, 2,41 mmoles) en orden. Después que se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se concentró al vacío. El

residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 saturada. La solución orgánica extraída se secó sobre MgSO_4 , se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (eluyente : MC/MeOH = 10/1) para dar el compuesto del título (1,06 g, 95%).

MS $[\text{M}+\text{H}] = 465 (\text{M}+1)$.

Paso E: N-(4,4-dimetilciclohexil)-N-{(3S,5S)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}acetamida

La (2S,4S)-1-BOC-4-[acetil(4,4-dimetilciclohexil)-amino]-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina (1,06 g, 2,28 mmoles), obtenida en el Paso D, se disolvió en DCM (1 ml) y se agregó de a gotas HCl 4M (1 ml). Después que se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se concentró al vacío. El residuo se concentró al vacío para dar el compuesto del título (830 mg, 99,8%).

MS $[\text{M}+\text{H}] = 365 (\text{M}+1)$.

Paso F: Sal TFA de N-{(3S,5S)-1-[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)acetamida

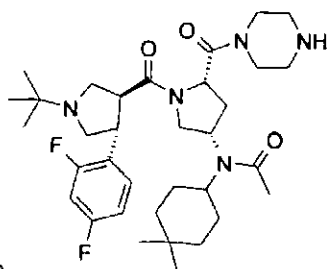
La N-(4,4-dimetilciclohexil)-N-{(3S,5S)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}acetamida (0,83 g, 2,28 mmoles), obtenida en el Paso E, se disolvió en DMF (5 ml) y se agregó DIPEA (0,99 ml, 5,69 mmoles). El ácido (3S,4R)-1-t-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (0,64 g, 2,28 mmoles), obtenido en la Preparación 10, y HBTU (0,86 g, 2,28 mmol) también se agregaron en ese orden. Después que se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 saturada. La solución orgánica extraída se secó sobre MgSO_4 , se concentró al vacío y se purificó por HPLC para dar la sal TFA del compuesto del título (1,22 g, 85%).

51

MS [M+H] = 628 (M+1).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 7,44-7,31 (m, 4H), 4,78-4,68 (br, 1H), 3,94-3,56 (m, 10H), 3,43-3,26 (m, 3H), 3,24-3,03 (m, 5H), 2,78 (s, 3H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,24-2,12 (br, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,87-1,75 (m, 1H), 1,69-1,57 (br, 1H), 1,49-1,20 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 0,92, 0,90 (2s, 6H).

Ejemplo 2: Sal TFA de N-[(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-(piperazin-1-ilcarbonil)pirrolidin-3-il]-N-(4,4-dimetilciclohexil)acetamida



Sal TFA de

Paso A: (2S,4S)-1-BOC-4-[acetil(4,4-dimetilciclohexil)amino]-2-(piperazin-1-ilcarbonil)pirrolidina

La (4S)-1-BOC-4-[acetil(4,4-dimetilciclohexil)amino]-L-prolina (0,92 g, 2,41 mmoles), obtenida en el Paso C del Ejemplo 1, se disolvió en DMF (10 ml) y se agregó DIPEA (1,05 ml, 6,01 mmoles). Se agregaron también piperazina (0,25 g, 2,89 mmoles) y HBTU (0,91 g, 2,41 mmoles) en orden. Después que se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 saturada. La solución orgánica extraída se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: MC/MeOH = 10/1) para dar el compuesto del título (1,01 g, 93%).

MS [M+H] = 451 (M+1).

Paso B: N-(4,4-dimetilciclohexil)-N-[(3S,5S)-5-(piperazin-1-ilcarbonil)pirrolidin-3-il]acetamida

La (2S,4S)-1-BOC-4-[acetil(4,4-dimetilciclohexil)-

52

amino]-2-(piperazin-1-ilcarbonil)pirrolidina (1,01 g, 2,24 mmoles), obtenida en el Paso A, se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso E del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (784 mg, 99,8%).

MS [M+H] = 351 (M+1).

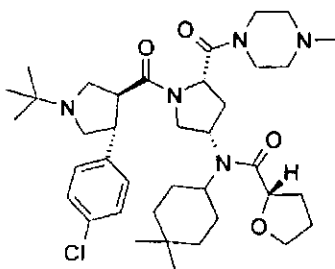
Paso C: Sal TFA de N-[(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-(piperazin-1-ilcarbonil)pirrolidin-3-il]-N-(4,4-dimetilciclohexil)acetamida

La N-(4,4-dimetilciclohexil)-N-[(3S,5S)-5-(piperazin-1-ilcarbonil)pirrolidin-3-il]acetamida (784 mg, 2,24 mmoles), obtenida en el Paso B, se disolvió en DMF (5 ml) y se agregó DIPEA (0,98 ml, 5,59 mmoles). El ácido (3S,4R)-1-t-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (0,63 g, 2,24 mmoles), obtenido en la Preparación 11, y HBTU (0,85 g, 2,24 mmoles) se agregaron en orden. Después que se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, la solución se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ saturada. La solución orgánica extraída se secó sobre MgSO₄, se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para dar la sal TFA del compuesto del título (1,20 g, 87%).

MS [M+H] = 616 (M+1).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,64-7,50 (m, 1H), 7,11-6,96 (m, 2H), 4,77-4,64 (br, 1H), 4,04-3,48 (m, 11H), 3,46-3,17 (m, 4H), 3,17-3,01 (m, 4H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,26-2,12 (br, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,88-1,72 (m, 1H), 1,68-1,50 (br, 1H), 1,49-1,20 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 3: Sal TFA de (2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Sal TFA de

Paso A: (2S,4S)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}pirrolidina-2-carboxilato de metilo

El (2S,4S)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)amino]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo, obtenido en el Paso A del Ejemplo 1 (1,01 g, 2,84 mmoles), se disolvió en DCE (5 ml). Se agregaron TEA (5 ml) y DMAP (0,34 g, 2,84 mmoles). Se agregó el cloruro de (2S)-tetrahidrofuran-2-carbonilo (1,14 g, 8,52 mmoles) obtenido en la Preparación 6. Después que se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se completó la reacción, la solución se concentró al vacío. Se agregó una solución acuosa de NaHCO₃ saturada a la solución remanente y la solución se extrajo con EtOAc. La solución orgánica extraída se lavó con una solución de HCl 1N, se secó sobre MgSO₄, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/4) para dar el compuesto del título (1,05 g, 82%).

MS [M+H] = 453 (M+1).

Paso B: (4S)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}-L-prolina

El (2S,4S)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}pirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,05 g, 2,32 mmoles) obtenido en el Paso A se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso C del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (0,99 g, 97%).

MS [M+H] = 439 (M+1).

Paso C: (2S,4S)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}-2-[(4-metilpiperazin-1-

54

il)carbonil]pirrolidina

La (4S)-1-BOC-4-{(4,4-dimetilciclohexil)[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]amino}-L-prolina (0,99 g, 2,26 mmoles), obtenida en el Paso B, se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso D del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (1,12g, 95%).

MS [M+H] = 521 (M+1).

Paso D: (2S)-N-(4,4-dimetilciclohexil)-N-{(3S,5S)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-tetrahydrofuran-2-carboxamida

La (2S,4S)-1-BOC-4-{(4,4-dimetilciclohexil)[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]amino}-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina (1,12 g, 2,15 mmoles), obtenida en el Paso C, se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso E del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (903 mg, 99,8%).

MS [M+H] = 421 (M+1).

Paso E: Sal TFA de (2S)-N-{(3S,5S)-1-[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahydrofuran-2-carboxamida

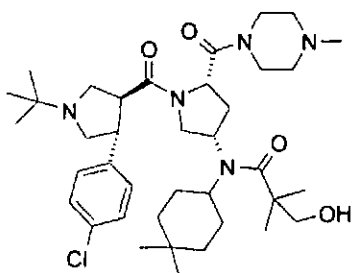
La (2S)-N-(4,4-dimetilciclohexil)-N-{(3S,5S)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahydrofuran-2-carboxamida (903 mg, 2,15 mmoles), obtenida en el Paso D, y el ácido (3S,4R)-1-t-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidina-3-carboxílico, obtenido en la Preparación 12, se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso F del Ejemplo 1 para dar la sal TFA del compuesto del título (1,25 g, 85%).

MS [M+H] = 684 (M+1).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,43-7,31 (m, 4H), 4,80-4,68 (br, 1H), 4,49 (dd, J = 6,15, 6,1 Hz, 1H), 3,92-3,57 (m, 12H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,41-3,28 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 1H), 3,12-2,92 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,42-2,30 (m,

1H), 2,24-2,14 (br, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 5H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,62-1,46 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,37-1,24 (m, 1H), 0,92, 0,90 (2s, 6H).

Ejemplo 4: Sal TFA de N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida



Sal TFA de

Paso A: (2S,4S)-1-BOC-4-{[3-(acetoxi)-2,2-dimetilpropanoil](4,4-dimetilciclohexil)amino}pirrolidina-2-carboxilato de metilo

El (2S,4S)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)amino]pirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,01 g, 2,84 mmoles), obtenido en el Paso A del Ejemplo 1, se disolvió en DCE (5 ml). Se agregaron TEA (5 ml) y DMAP (0,34 g, 2,84 mmoles) y luego se agregó el cloruro de 2,2-dimetil-3-acetiloxipropionilo (1,01 g, 5,68 mmoles) obtenido en la Preparación 10. La solución de reacción se calentó a 90°C y se agitó durante 48 horas. Después que se completó la reacción, se eliminó el solvente al vacío. Se agregó una solución acuosa de NaHCO₃ saturada a la solución remanente y la solución se extrajo con EtOAc. La solución orgánica extraída se lavó con una solución de HCl 1N, se secó sobre MgSO₄, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/4) para dar el compuesto del título (0,88 g, 63%).

MS [M+H] = 497 (M+1).

Paso B: (4S)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]-L-prolina

56

El (2*S*,4*S*)-1-BOC-4-{[3-(acetoxi)-2,2-dimetilpropanoil](4,4-dimetilciclohexil)amino}pirrolidina-2-carboxilato de metilo (0,88 g, 1,77 mmoles), obtenido en el Paso A, se disolvió en MeOH (8 ml) y agua (1,6 ml). Se agregó la solución de NaOH (213 mg, 5,31 mmoles). La solución de reacción se agitó durante 12 horas. Después que se completó la reacción, la solución de reacción se concentró al vacío, se acidificó con HCl 1N y se extrajo con EtOAc. La solución orgánica extraída se lavó con una solución de HCl 1N, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (0,74 g, 95%).

MS [M+H] = 441 (M+1).

Paso C: (2*S*,4*S*)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina

La (4*S*)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]-L-prolina (0,74 g, 1,68 mmoles) obtenida en el Paso B se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso D del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (0,83 g, 95%).

MS [M+H] = 523 (M+1).

Paso D: N-(4,4-dimetilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-N-{(3*S*,5*S*)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-pirrolidin-3-il}propanamida

La (2*S*,4*S*)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)(3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidina (0,83 g, 1,59 mmoles) obtenida en el Paso C se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso E del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (0,67, 99,8%).

MS [M+H] = 423 (M+1).

Paso E: Sal TFA de N-{(3*S*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-

ST

dimetilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida

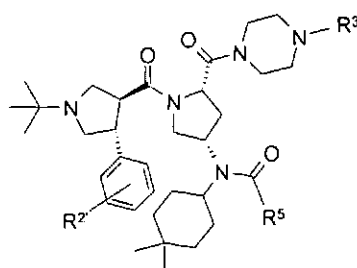
La N-(4,4-dimetilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetil-N-{(3*S*,5*S*)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}propanamida (0,67 g, 1,59 mmoles), obtenida en el Paso D, y el ácido (3*S*,4*R*)-1-*t*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico, obtenido en la Preparación 12, se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso F del Ejemplo 1 para dar la sal TFA del compuesto del título (0,92 g, 85%).

MS [M+H] = 686 (M+1).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,43-7,31 (m, 4H), 4,78-4,68 (br, 1H), 3,94-3,55 (m, 10H), 3,44-3,26 (m, 3H), 3,24-2,91 (m, 7H), 2,78 (s, 3H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,23-2,11 (br, 1H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,68-1,56 (br, 1H), 1,47-1,18 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,14 (s, 6H), 0,92, 0,90 (2s, 6H).

Ejemplos 5 a 15

Los compuestos de las preparaciones 1 a 23 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en los Ejemplos 1 a 4 para dar los compuestos de los siguientes Ejemplos.



Ejemplo	R ²	R ³	R ⁵	MS (M+1)
5	2,4-diF	Me	Me	630
6	2,4-diF	Et	Me	644
7	2,4-diF	i-Pr	Me	658
8	4-Cl	Et	Me	642
9	4-Cl	i-Pr	Me	656

58

10	4-Cl	Me	t-Bu	670
11	2,4-diF	Me	t-Bu	672
12	4-Cl	Et		698
13	4-Cl	i-Pr		712
14	2,4-diF	Me		686
15	2,4-diF	Me	$C(CH_3)_2CH_2OH$	688

Ejemplo 5 (Sal TFA)

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 7,66-7,53 (m, 1H), 7,12-6,97 (m, 2H), 4,76-4,64 (br, 1H), 4,04-3,80 (m, 3H), 3,80-3,56 (m, 7H), 3,45-3,27 (m, 3H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,17-3,02 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,23-2,12 (br, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,85-1,73 (m, 1H), 1,64-1,50 (br, 1H), 1,47-1,20 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 7 (Sal TFA)

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 7,65-7,54 (m, 1H), 7,10-6,97 (m, 2H), 4,77-4,66 (br, 1H), 4,03-3,80 (m, 3H), 3,80-3,60 (m, 7H), 3,47-3,27 (m, 4H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,19-3,02 (m, 4H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,23-2,12 (br, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,86-1,73 (m, 1H), 1,67-1,55 (br, 1H), 1,47-1,20 (m, 6H), 1,38 (s, 9H), 1,27, 1,25 (2s, 6H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 8 (Sal TFA)

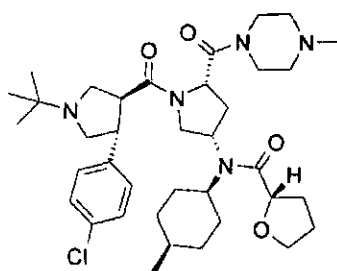
1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 7,43-7,33 (m, 4H), 4,78-4,68 (br, 1H), 3,93-3,56 (m, 10H), 3,43-3,26 (m, 3H), 3,23-3,03 (m, 7H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,22-2,11 (br, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,87-1,76 (m, 1H), 1,69-1,57 (br, 1H), 1,48-1,20 (m, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,24 (t, 3H), 0,92, 0,90 (2s, 6H).

Ejemplo 11 (Sal TFA)

1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 7,66-7,56 (m, 1H), 7,10-6,98 (m, 2H), 4,77-4,67 (br, 1H), 4,07-3,91 (m, 2H), 3,89-3,57 (m, 8H), 3,57-3,46 (m, 1H), 3,44-3,28 (m, 2H), 3,20-3,04 (m, 5H), 2,78 (s, 3H), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,17-2,06 (br, 1H), 1,92-1,79 (m, 1H), 1,66-1,54 (br, 1H), 1,49-1,18 (m,

6H), 1,39 (s, 9H), 1,16 (s, 9H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 16: Sal HCl de (2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(cis-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Sal HCl de

Paso A: (2*S*,4*S*)-1-BOC-4-[(cis-4-metilciclohexil)-amino]pirrolidina-2-carboxilato de metilo

El (2*S*,4*S*)-1-Boc-4-aminopirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,07 g, 4,38 mmol) obtenido en la Preparación 1 y 4-metilciclohexanona se disolvieron en DCE (30 ml) y se agregó NaBH(OAc)₃ (1,39 g, 6,57 mmoles) a temperatura ambiente. Después que se agitó la solución de reacción durante 4 horas a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa de NaHCO₃ saturada y la solución se extrajo con DCM (50 ml X 2) y EtOAc. La solución orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. Se separaron los compuestos cis y trans del residuo obtenido por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/2) para dar el compuesto del título (0,84 g, 57%).

MS [M+H] = 341 (M+1).

Paso B: (2*S*,4*S*)-1-BOC-4-{(cis-4-metilciclohexil)[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}pirrolidina-2-carboxilato de metilo

El (2*S*,4*S*)-1-BOC-4-[(cis-4-metilciclohexil)amino]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (0,84 g, 2,49 mmoles) obtenido en el Paso A se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso A del Ejemplo 3 para dar el compuesto del título (0,92 g, 87%).

MS [M+H] = 439 (M+1).

Paso C: (4S)-1-BOC-4-{(cis-4-metilciclohexil)[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}-L-prolina

El (2S,4S)-1-BOC-4-{(cis-4-metilciclohexil)[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}pirrolidina-2-carboxilato de metilo (0,92 g, 2,10 mmoles) obtenido en el Paso B se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso C del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (0,85 g, 95%).

MS [M+H] = 425 (M+1).

Paso D: (2S,4S)-1-BOC-4-{(cis-4-metilciclohexil)[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina

La (4S)-1-BOC-4-{(cis-4-metilciclohexil)[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}-L-prolina (0,85 g, 2,00 mmoles) obtenida en el Paso C se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso D del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (0,95 g, 94%).

MS [M+H] = 507 (M+1).

Paso E: (2S)-N-(cis-4-metilciclohexil)-N-{(3S,5S)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahidrofuran-2-carboxamida

La (2S,4S)-1-BOC-4-{(cis-4-metilciclohexil)[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina (0,95 g, 1,87 mmoles) obtenida en el Paso D se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso E del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (0,76 g, 99,8%).

MS [M+H] = 407 (M+1).

Paso F: Sal TFA de (2S)-N-{(3S,5S)-1-[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenilo)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida

La (2S)-N-(cis-4-metilciclohexil)-N-{(3S,5S)-5-[(4-

metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahidro-
furan-2-carboxamida (0,76 g, 1,87 mmol) obtenida en el Paso E
y el ácido (3*S*,4*R*)-1-*t*-butil-4-(4-clorofenilo)-pirrolidina-3-
carboxílico obtenido en la Preparación 12 se hicieron
reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el
Paso F del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (1,10 g,
88%).

MS [M+H] = 670 (M+1).

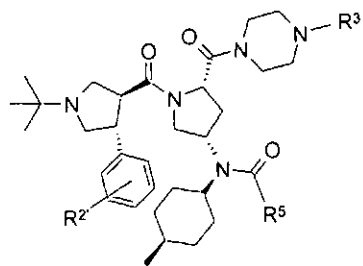
Paso G: Sal HCl de (2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-
butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-
metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-
metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida

La sal TFA del compuesto obtenido en el Paso F se
basificó con NaOH 1N y se extrajo con EtOAc. Esta solución
orgánica se secó sobre MgSO₄, se concentró al vacío y se
agregaron 4M HCl/dioxano. La solución de reacción se agitó
durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró al vacío
sin purificación ulterior para dar la sal HCl.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,54-7,22 (m, 4H),
4,79-4,65 (br, 1H), 4,53-4,43 (m, 1H), 3,96-3,58 (m, 10H),
3,58-3,37 (m, 2H), 3,37-3,22 (m, 2H), 3,22-2,94 (m, 5H), 2,73
(s, 3H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 1H), 2,20-2,09 (m,
1H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,97-1,74 (m, 5H), 1,61-1,44 (m, 4H),
1,40 (s, 9H), 1,37-1,22 (m, 3H), 0,95 (s, 3H)

Ejemplos 17 a 25

Los compuestos de las Preparaciones 1 a 23 se hicieron
reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en los
Ejemplos 1 a 4, 16, para dar los compuestos de los siguientes
Ejemplos.

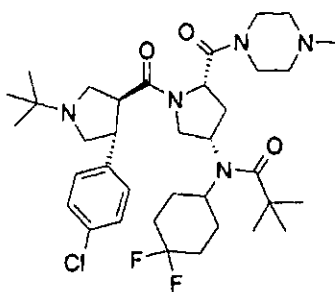


Ejemplo	R ²	R ³	R ⁵	MS (M+1)
17	4-Cl	Me	t-Bu	656
18	2,4-diF	Me	t-Bu	658
19	4-Cl	Me	C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	672
20	2,4-diF	Me	C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	674
21	2,4-diF	Me		672
22	4-Cl	Et		684
23	4-Cl	i-Pr		698
24	2,4-diF	Me		668
25	4-Cl	Me		670

Ejemplo 17 (Sal TFA)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,44-7,29 (m, 4H), 4,79-4,67 (br, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 3,86-3,47 (m, 10H), 3,43-3,28 (m, 2H), 3,18-2,99 (m, 5H), 2,75 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,66-1,48 (m, 5H), 1,43-1,18 (m, 2H), 1,39 (s, 9H), 1,15 (s, 9H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 26: Sal TFA de N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butyl-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-il]carbonil}-5-[(4S,4R)-1-metilpiperazin-1-il]carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2-dimetilpropanamida



Sal TFA de

Paso A: (2S,4S)-1-Boc-4-[(4,4-difluorociclohexil)-amino]pirrolidina-2-carboxilato de metilo

El (2S,4S)-1-Boc-4-aminopirrolidina-2-carboxilato de metilo (29 g, 120 mmoles) obtenido en la Preparación 1 y la 4,4-difluoro-ciclohexanona (19,31 g, 144 mmoles) obtenida en la Preparación 5 se disolvieron en DCE. Se agregó $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (37 g, 180 mmoles). La solución de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Después que se completó la reacción, la solución se concentró al vacío y se agregó una solución acuosa de NaHCO_3 . La solución se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO_4 , se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/4) para dar el compuesto del título (23,66 g, 55%) separado del (2S,4S)-1-Boc-4-[(4'-fluorociclohex-3-en-1-il)amino]pirrolidina-2-carboxilato de metilo.

MS $[\text{M}+\text{H}] = 363 (\text{M}+1)$.

Paso B: (2S,4S)-1-Boc-4-[(4,4-difluorociclohexil)(2,2-dimetilpropanoil)amino]pirrolidina-2-carboxilato de metilo

El (2S,4S)-1-Boc-4-[(4,4-difluorociclohexil)amino]pirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,03 g, 2,84 mmoles) obtenido en el Paso A se disolvió en DCE (5 ml) y se agregaron TEA (5 ml) y DMAP (0,36 g, 2,84 mmoles). También se agregó cloruro de pivaloilo (1,03 g, 8,52 mmoles) que se puede obtener comercialmente. La solución de reacción se calentó a 90°C y se agitó durante 24 horas. Después que se completó la reacción, el solvente se eliminó al vacío y se agregó solución acuosa de NaHCO_3 saturada. La solución se extrajo con EtOAc. La solución orgánica extraída se lavó con

64

una solución de HCl 1N, se secó sobre MgSO₄, concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: EtOAc/Hex = 1/4) para dar el compuesto del título (1,04 g, 82%).

MS [M+H] = 447 (M+1).

Paso C: (4S)-1-BOC-4-[(4,4-difluorociclohexil)(2,2-dimetilpropanoil)amino]-L-prolina

El (2S,4S)-1-BOC-4-[(4,4-difluorociclohexil)(2,2-dimetilpropanoil)amino]pirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,02 g, 2,32 mmoles) obtenido en el Paso B se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso C del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (0,95 g, 95%).

MS [M+H] = 433 (M+1).

Paso D: (2S,4S)-1-BOC-4-[(4,4-difluorociclohexil)(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidina

La (4S)-1-BOC-4-[(4,4-difluorociclohexil)(2,2-dimetilpropanoil)amino]-L-prolina (0,95 g, 2,2 mmoles) obtenida en el Paso C se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso D del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (1,05 g, 93%).

MS [M+H] = 515 (M+1).

Paso E: N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2-dimetil-N-{(3S,5S)-5-[(4-metilpiperazine-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}propanamida

La (2S,4S)-1-BOC-4-[(4,4-difluorociclohexil)(2,2-dimetilpropanoil)amino]-2-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidina (1,05 g, 2,04 mmoles) obtenida en el Paso D se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso E del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (845 mg, 99,9%).

MS [M+H] = 415 (M+1).

Paso F: Sal TFA de N-{(3S,5S)-1-[(3S,4R)-1-tert-butil-

4-(4-clorofenilo)pirrolidina-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)cabonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2-dimetilpropanamida

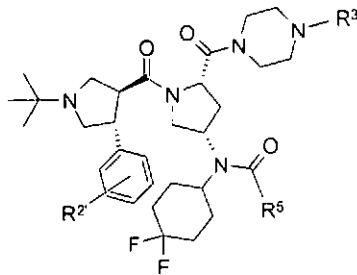
La N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2-dimetil-N-{(3*S*,5*S*)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-propanamida (845 mg, 2,04 mmoles) obtenida en el Paso E y el ácido (3*S*,4*R*)-1-*t*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico obtenido en el Preparación 12 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso F del Ejemplo 1 para dar la sal TFA del compuesto del título (1,18 g, 85%).

MS [M+H] = 678 (M+1).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,42-7,30 (m, 4H), 4,80-4,70 (br, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,82-3,55 (m, 10H), 3,39-3,28 (m, 2H), 3,24-3,12 (m, 1H), 3,02-2,85 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,22-2,13 (br, 1H), 2,13-1,81 (m, 6H), 1,63-1,56 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,17 (s, 9H).

Ejemplos 27 a 31

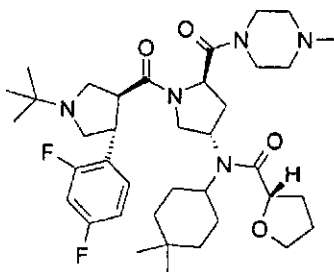
Los compuestos de las Preparaciones 1 a 23 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en los Ejemplos 1 a 4, 26, para dar los compuestos de los siguientes Ejemplos.



Ejemplo	R ^{2'}	R ³	R ⁵	MS (M+1)
27	4-Cl	Me	Me	636
28	4-Cl	Et	Me	650
29	4-Cl	i-Pr	Me	664

30	2,4-diF	Me	t-Bu	680
31	4-Cl	Me		692

Ejemplo 32: Sal TFA de (2*S*)-*N*-{(3*S*,5*R*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-tert-butyl-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Sal TFA de

Paso A: (2*R*,4*S*)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)-amino]pirrolidina-2-carboxilato de metilo

El (2*R*,4*S*)-1-Boc-4-aminopirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,07 g, 4,38 mmoles) obtenido en la Preparación 2 y 4,4-dimetilciclohexanona (0,66 g, 5,25 mmoles) se disolvieron en DCE (20 ml) y se agregó NaBH(OAc)₃ (1,39 g, 6,57 mmoles) a temperatura ambiente. La solución de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y se extrajo con DCM (50 ml X 2) y EtOAc. La solución orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente, EtOAc/Hex = 1/2) para dar el compuesto del título (1,16 g, 75%).

MS [M+H] = 355 (M+1).

Paso B: (2*R*,4*S*)-1-BOC-4-{(4,4-dimetilciclohexil)[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}pirrolidina-2-carboxilato de metilo

El (2*R*,4*S*)-1-BOC-4-[(4,4-dimetilciclohexil)amino]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,16 g, 3,27 mmoles) obtenido en el Paso A se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso A del Ejemplo 3 para dar

el compuesto del título (1,21 g, 82%).

MS [M+H] = 453 (M+1).

Paso C: (4S)-1-BOC-4-{(4,4-dimetilciclohexil)[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]amino}-D-prolina

El (2R,4S)-1-BOC-4-{(4,4-dimetilciclohexil)[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]amino}pirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,21 g, 2,67 mmoles) obtenido en el Paso B se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso C del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (1,14 g, 97%).

MS [M+H] = 439 (M+1).

Paso D: (2R,4S)-1-BOC-4-{(4,4-dimetilciclohexil)[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]amino}-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina

La (4S)-1-BOC-4-{(4,4-dimetilciclohexil)[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]amino}-D-prolina (1,14 g, 2,60 mmoles) obtenida en el Paso C se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso D del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (1,29 g, 95%).

MS [M+H] = 521 (M+1).

Paso E: (2S)-N-(4,4-dimetilciclohexil)-N-{(3S,5R)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-tetrahydrofuran-2-carboxamida

La (2R,4S)-1-BOC-4-{(4,4-dimetilciclohexil)[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]amino}-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina (1,29 g, 2,48 mmoles) obtenida en el Paso D se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso E del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (1,04 g, 99,8%).

MS [M+H] = 421 (M+1).

Paso F: Sal TFA de (2S)-N-{(3S,5R)-1-[(3S,4R)-1-tert-butyl-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidina-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahydrofuran-2-carboxamida

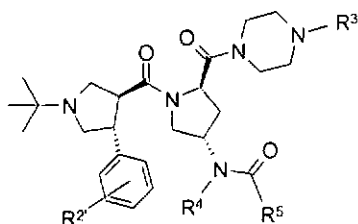
La (2*S*)-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-*N*-{(3*S*,5*R*)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahidrofuran-2-carboxamida (1,04 g, 2,47 mmoles) obtenida en el Paso E y el ácido (3*S*,4*R*)-1-*t*-butil-4-(2,4-difluorofenil)-pirrolidina-3-carboxílico obtenido en la Preparación 11 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso F del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (1,44 g, 85%).

MS [M+H] = 686 (M+1).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,63-7,53 (m, 1H), 7,08-6,98 (m, 2H), 5,08-4,98 (br, 1H), 4,51 (dd, *J* = 6,7, 6,15 Hz, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 1H), 3,82-3,66 (m, 9H), 3,66-3,53 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,34 (dd, *J* = 11,6, 11,0 Hz, 1H), 3,23-3,13 (m, 1H), 3,13-3,00 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,78-1,63 (m, 1H), 1,63-1,49 (m, 1H), 1,45-1,24 (m, 7H), 1,38 (s, 9H), 0,90 (s, 6H).

Ejemplos 33 a 40

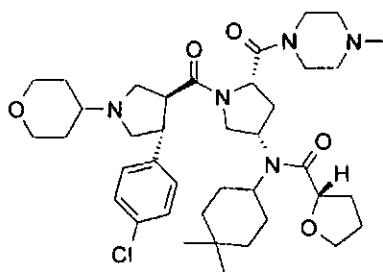
Los compuestos de las Preparaciones 1 a 23 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en los Ejemplos 1 a 4 para dar los compuestos de los siguientes Ejemplos.



Ejemplo	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MS (M+1)
33	2,4-diF	Me	cis-4-Me-c-Hex	<i>t</i> -Bu	658
34	4-Cl	Me	4,4-diMe-c-Hex		684

35	4-Cl	Me	cis-4-Me-c-Hex		670
36	4-Cl	Me	cis-4-Me-c-Hex	C(CH ₃) ₂ CH ₂ OH	672
37	4-Cl	Me	cis-4-Me-c-Hex	Me	614
38	2,4-diF	Me	cis-4-Me-c-Hex	Me	616
39	4-Cl	i-Pr	cis-4-Me-c-Hex	Me	642
40	4-Cl	Me	cis-4-Me-c-Hex		670

Ejemplo 41: Sal TFA de (2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il]-carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Sal TFA de

Paso A: 1-BOC-(3*R*,4*S*)-3-(4-clorofenil)-4-({(2*S*,4*S*)-4-{(4,4-dimetilciclohexil)[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il-carbonil]amino}-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-pirrolidin-1-il}carbonil)pirrolidina

La (2*S*)-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-*N*-{(3*S*,5*S*)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahidrofuran-2-carboxamida (903 mg, 2,15 mmoles) obtenida en el Paso D del Ejemplo 3 se disolvió en DMF (5 ml). Después que se agregó DIPEA (0,94 ml, 5,37 mmoles), se agregaron el ácido (3*S*,4*R*)-1-BOC-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico (0,70 g, 2,15 mmoles) obtenido en la Preparación 14 y HBTU (0,81 g, 2,15 mmoles). La solución de reacción se agitó durante 2 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ saturada. La solución orgánica extraída se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (eluyente, DCM/MeOH = 15/1) para dar el compuesto del título

70

(1,33 g, 85%).

MS [M+H] = 728 (M+1).

Paso B: (2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-tetrahydrofuran-2-carboxamida

La 1-BOC-(3R,4S)-3-(4-clorofenil)-4-({(2S,4S)-4-[(4,4-dimetilciclohexil)[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]-amino}-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-1-il}carbonil)pirrolidina (1,33 g, 1,83 mmoles) obtenida en el Paso A se disolvió en DCM (1 ml) y se agregó de a gotas HCl 4M (1 ml). La solución de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,14 g, 99,8%).

MS [M+H] = 628 (M+1).

Paso C: Sal TFA de (2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-tetrahydrofuran-2-carboxamida

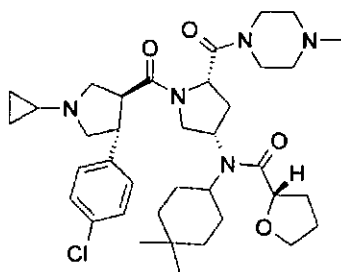
La (2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-tetrahydrofuran-2-carboxamida (1,14 g, 1,81 mmoles) obtenida en el Paso B y tetrahydro-4H-piran-4-ona (0,34 ml, 3,62 mmoles) se disolvieron en DCE (10 ml) y se agregó NaBH(OAc)₃ (0,58 g, 2,74 mmoles) a temperatura ambiente. Después que se agitó la solución de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa de NaHCO₃ saturada y la solución se extrajo con EtOAc. La solución orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC para dar la sal TFA del compuesto del título (1,16 g, 90%).

MS [M+H] = 712 (M+1).

71

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 7,42-7,29 (m, 4H), 4,81-4,70 (br, 1H), 4,50 (dd, J = 6,75, 6,7 Hz, 1H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,89-3,54 (m, 12H), 3,54-3,20 (m, 7H), 3,16-2,94 (m, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,27-2,12 (br, 1H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,94-1,76 (m, 4H), 1,74-1,62 (m, 3H), 1,48-1,20 (m, 6H), 0,93, 0,90 (2s, 6H).

Ejemplo 42: Sal TFA de (2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Sal TFA de

La (2*S*)-N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida (1,14 g, 1,81 mmoles) obtenida en el Paso B del Ejemplo 41 se disolvió en DCE (20 ml). Se agregaron 1-etoxiciclopropoxitrimetilsilano (0,47 g, 2,70 mmoles) y NaBH_3CN (228 mg, 3,63 mmoles). Después que se agregó una cantidad catalítica de ácido acético, la solución de reacción se agitó durante 2 horas a 80°C. Después que se completó la reacción, se concentró la solución al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de NaHCO_3 saturada. La solución orgánica extraída se secó sobre MgSO_4 y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por HPLC para dar la sal TFA del compuesto del título (1,03 g, 85%).

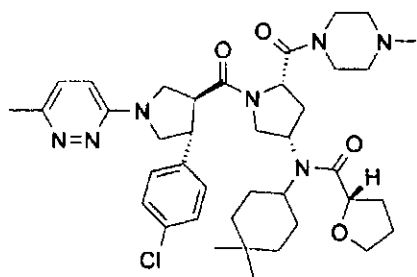
MS $[\text{M}+\text{H}] = 668$ ($\text{M}+1$).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 7,44-7,24 (m, 4H), 4,80-4,71 (br, 1H), 4,29-4,20 (m, 1H), 3,95-3,38 (m, 13H),

72

3,38-3,20 (m, 2H), 3,20-2,89 (m, 6H), 2,74, 2,72 (2s, 3H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 3H), 1,76-1,62 (m, 2H), 1,62-1,46 (m, 3H), 1,46-1,20 (m, 3H), 0,93, 0,90 (2s, 6H), 0,81-0,56 (m, 3H).

Ejemplo 43: Sal TFA de (2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(6-metilpiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Sal TFA de

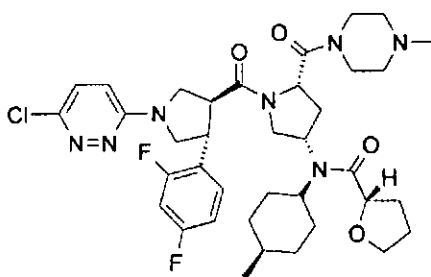
La (2*S*)-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-*N*-{(3*S*,5*S*)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahidrofuran-2-carboxamida (903 mg, 2,15 mmoles) obtenida en el Paso D del Ejemplo 3 se disolvió en DMF (5 ml). Se agregó DIPEA (0,94 ml, 5,38 mmoles) y luego se agregaron el ácido (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(6-metilpiridazin-3-il)-pirrolidina-3-carboxílico (0,68 g, 2,15 mmoles) obtenido en la Preparación 17 y HBTU (0,82 g, 2,15 mmoles) en orden. La solución de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió con EtOAc y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ saturada y agua. La solución orgánica extraída se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para dar la sal TFA del compuesto del título (1,31 g, 85%).

MS [M+H] = 668 (M+1).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,55-7,49 (m, 1H), 7,43-7,30 (m, 4H), 7,29-7,23 (m, 1H), 4,84-4,73 (br, 1H), 4,55 (dd, *J* = 6,75, 6,1 Hz, 1H), 4,14-3,79 (m, 5H), 3,79-3,62 (m, 7H), 3,62-3,32 (m, 4H), 3,22-3,03 (m, 4H), 2,78 (s, 3H),

2,52-2,42 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,21-2,10 (br, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,82-1,51 (m, 5H), 1,51-1,12 (m, 6H), 0,95, 0,92 (2s, 6H).

Ejemplo 44: Sal TFA de (2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(6-cloropiridazin-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(cis-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Sal TFA de

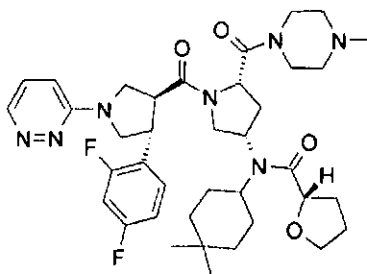
La (2*S*)-*N*-(cis-4-metilciclohexil)-*N*-{(3*S*,5*S*)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahidrofuran-2-carboxamida (0,76 g, 1,87 mmoles) obtenida en el Paso E del Ejemplo 16 y el ácido (3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(6-cloropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico obtenido en la Preparación 19 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso F del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (1,20 g, 88%).

MS [M+H] = 728 (M+1).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,51-7,42 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,05-6,94 (m, 3H), 4,80-4,72 (br, 1H), 4,53 (dd, *J* = 6,75, 6,1 Hz, 1H), 4,08-3,87 (m, 5H), 3,80-3,66 (m, 7H), 3,63-3,48 (m, 4H), 3,22-2,93 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,42-2,36 (m, 1H), 2,25-2,16 (br, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,98-1,76 (m, 6H), 1,64-1,47 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 2H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplo 45: Sal TFA de (2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1,6-dihidropiridazin-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida

74



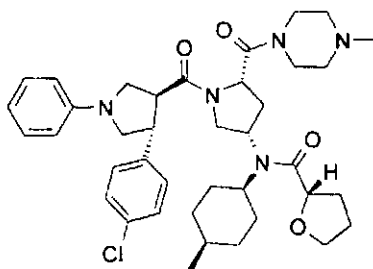
Sal TFA de

La (2*S*)-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-*N*-{(3*S*,5*S*)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahidrofuran-2-carboxamida (903 mg, 2,15 mmoles) obtenida en el Paso D del Ejemplo 3 y el ácido (3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(1,6-dihidropiridazin-3-il)pirrolidina-3-carboxílico obtenido en la Preparación 21 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso F del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (1,34 g, 88%).

MS [M+H] = 708 (M+1).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 8,57-8,52 (d, 1H), 7,57-7,43 (m, 2H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 2H), 4,84-4,72 (br, 1H), 4,56-4,51 (m, 1H), 4,15-4,01 (m, 3H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,83-3,45 (m, 11H), 3,25-3,07 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,27-2,14 (br, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,99-1,74 (m, 6H), 1,65-1,47 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 1H), 0,94, 0,92 (2s, 6H).

Ejemplo 46: Sal TFA de (2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-fenilopirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(cis-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Sal TFA de

Paso A: 1-BOC-(3*R*,4*S*)-3-(4-clorofenil)-4-[(2*S*,4*S*)-4-[(cis-4-metilcilcohexil)[(2*S*)-tetrahidrofuran-2-il-carbonil]amino]-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-pirrolidin-1-il]carbonil)pirrolidina

JS-

La (2S)-N-(cis-4-metilciclohexil)-N-{(3S,5S)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahidrofuran-2-carboxamida (0,76 g, 1,87 mmoles) obtenida en el Paso E del Ejemplo 16 y el ácido (3S,4R)-1-BOC-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico obtenido en la Preparación 14 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso F del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (1,18 g, 88%).

MS [M+H] = 714 (M+1).

Paso B: (2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida

La 1-BOC-(3R,4S)-3-(4-clorofenilo)-4-({(2S,4S)-4-[(cis-4-metilciclohexil)[(2S)-tetrahidrofuran-2-il-carbonil]amino]-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]-pirrolidin-1-il}carbonil)pirrolidina (1,18 g, 1,65 mmoles) obtenida en el Paso A se disolvió en DCM (1 ml). Se agregó de a gotas HCl 4M (1 ml). La solución de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,01 g, 99,8%).

MS [M+H] = 614 (M+1).

Paso C: Sal TFA de (2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-fenilopirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida

La ((2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida (1,01 g, 1,64 mmoles) obtenida en el Paso B se disolvió en tolueno (10 ml). Se agregaron t-butóxido de sodio (0,18 g, 1,87 mmoles), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (42 mg, 0,14 mmoles), Tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (80 mg, 0,09 mmoles)

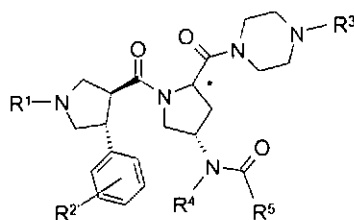
y bromobenceno (29 mg, 1,87 mmoles) y se agitó durante 10 horas a 110°C. Después que se completó la reacción, se filtró el material tipo sólido usando Celite. La solución de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ saturada. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para dar el compuesto del título (0,89 g, 78%).

MS [M+H] = 690 (M+1).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,75-7,64 (m, 1H), 7,62-7,52 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 3H), 7,24-7,10 (m, 1H), 4,92-4,83 (br, 1H), 4,56-4,45 (m, 1H), 4,15-3,80 (m, 5H), 3,80-3,44 (m, 11H), 3,25-3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,99-1,74 (m, 6H), 1,65-1,47 (m, 4H), 1,41-1,29 (m, 2H), 0,98 (d, 3H).

Ejemplos 47 a 73

Los compuestos de las Preparaciones 1 a 23 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en los Ejemplos 1 a 4, 41 a 46, para dar los compuestos de los siguientes Ejemplos.



Ej.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	*	MS (M+1)
47		2,4-diF	i-Pr	4,4-diMe-c-Hex		S	742
48		2,4-diF	i-Pr	4,4-diMe-c-Hex		S	758

77

49		4-Cl	Me	4,4-diMe-c-Hex	$C(CH_3)_2CH_2OH$	S	714
50		4-Cl	Me	4,4-diF-c-Hex	t-Bu	S	706
51		4-Cl	Me	4,4-diF-c-Hex		S	720
52		2,4-diF	i-Pr	4,4-diMe-c-Hex		R	742
53		2,4-diF	Me	cis-4-Me-c-Hex	t-Bu	S	686
54		4-Cl	Me	cis-4-Me-c-Hex	Me	R	642
55	c-Pr	4-Cl	Me	4,4-diMe-c-Hex		R	668
56	c-Pr	4-Cl	Me	cis-4-Me-c-Hex		S	654
57	c-Pr	4-Cl	Me	cis-4-Me-c-Hex		R	654
58	c-Pr	4-Cl	Me	4,4-diMe-c-Hex	$C(CH_3)_2CH_2OH$	S	670
59	c-Pr	4-Cl	Me	cis-4-Me-c-Hex	$C(CH_3)_2CH_2OH$	S	656
60	c-Pr	2,4-diF	Me	cis-4-Me-c-Hex	$C(CH_3)_2CH_2OH$	S	658
61	c-Pr	4-Cl	Me	4,4-diF-c-Hex	$C(CH_3)_2CH_2OH$	S	678
62	i-Pr	4-Cl	Me	cis-4-Me-c-Hex	Me	R	600
63		4-Cl	Me	4,4-diMe-c-Hex	t-Bu	S	706
64		4-Cl	Me	4,4-diMe-c-Hex	t-Bu	S	691
65		4-Cl	Me	4,4-diMe-c-Hex		S	705
66		2,4-diF	Me	cis-4-Me-c-Hex		S	694
67		4-Cl	Me	4,4-diMe-c-Hex	t-Bu	S	692
68		2,4-diF	Me	cis-4-Me-c-Hex		S	693
69		4-Cl	Me	cis-4-Me-c-Hex		S	716
70		4-Cl	Me	4,4-diMe-c-Hex	t-Bu	S	697
71		4-Cl	Me	cis-4-Me-c-Hex		S	704
72		4-Cl	Me	cis-4-Me-c-Hex		S	722
73		4-Cl	Me	cis-4-Me-c-Hex		S	708

Ejemplo 48 (Sal TFA)

 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 7,61-7,48 (m, 1H),

78

7,08-6,95 (m, 2H), 4,79-4,69 (br, 1H), 4,51 (dd, $J = 6,15$, 6,1 Hz, 1H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,81-3,56 (m, 9H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,45-3,33 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 3,23-3,11 (m, 3H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 3H), 2,26-2,13 (br, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,96-1,64 (m, 7H), 1,45-1,20 (m, 6H), 1,27, 1,26 (2s, 6H), 0,92, 0,90 (2s, 6H).

Ejemplo 56 (Sal TFA)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 7,43-7,24 (m, 4H), 4,81-4,70 (br, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,95-3,38 (m, 13H), 3,38-3,19 (m, 2H), 3,19-2,89 (m, 6H), 2,74, 2,72 (2s, 3H), 2,64-2,50 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 1H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,77-1,62 (m, 2H), 1,62-1,46 (m, 3H), 1,46-1,20 (m, 4H), 0,95 (d, 3H), 0,81-0,56 (m, 3H).

Ejemplo 61 (Sal TFA)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 7,36-7,28 (m, 4H), 4,79-4,70 (m, 1H), 3,88-3,57 (m, 8H), 3,57-3,46 (m, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,32-3,16 (m, 3H), 3,16-2,96 (m, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,24-2,12 (br, 1H), 2,12-1,82 (m, 6H), 1,66-1,58 (m, 1H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 1H), 1,14 (s, 6H), 0,80-0,70 (m, 2H), 0,70-0,62 (m, 2H).

Ejemplo 63 (Sal TFA)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 7,53-7,48 (m, 1H), 7,40-7,28 (m, 4H), 7,28-7,22 (m, 1H), 4,82-4,70 (br, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,79-3,62 (m, 7H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,22-3,02 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,20-2,09 (br, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H), 1,82-1,70 (br, 1H), 1,51-1,12 (m, 6H), 1,17 (s, 9H), 0,95, 0,92 (2s, 6H).

Ejemplo 64 (Sal TFA)

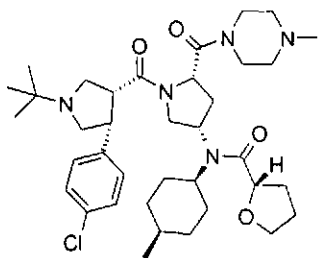
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 8,5-8,0 (m, 1H), 7,64-

7,56 (m, 1H), 7,42-7,25 (m, 4H), 6,69-6,60 (m, 2H), 4,81-4,70 (br, 1H), 4,04-3,92 (m, 3H), 3,87-3,66 (m, 6H), 3,66-3,45 (m, 4H), 3,45-3,32 (m, 1H), 3,24-3,04 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,52-2,40 (m, 1H), 2,20-2,07 (br, 1H), 1,98-1,86 (m, 1H), 1,84-1,70 (br, 1H), 1,52-1,12 (m, 6H), 1,17 (s, 9H), 0,94, 0,92 (2s, 6H).

Ejemplo 66 (Sal TFA)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 8,55-8,50 (d, 1H), 7,56-7,43 (m, 2H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,08-6,96 (m, 2H), 4,82-4,71 (br, 1H), 4,56-4,50 (m, 1H), 4,15-4,01 (m, 3H), 4,01-3,87 (m, 2H), 3,83-3,45 (m, 11H), 3,25-3,07 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,46-2,35 (m, 1H), 2,27-2,14 (br, 1H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,99-1,74 (m, 6H), 1,65-1,47 (m, 4H), 1,41-1,29 (m, 2H), 0,97 (d, 3H).

Ejemplo 74: Sal TFA de (2S)-N-{(3S,5S)-1-[(3R,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metil-ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Sal TFA de

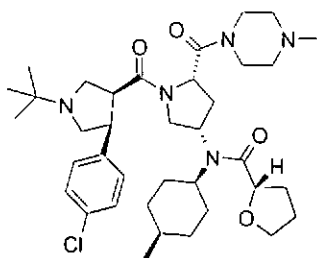
La (2S)-N-(cis-4-metilciclohexil)-N-{(3S,5S)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahidrofuran-2-carboxamida (0,76 g, 1,87 mmoles) obtenida en el Paso E del Ejemplo 16 y el ácido (3R,4R)-1-*t*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico obtenido en la Preparación 15 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso F del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (1,10 g, 88%).

MS $[M+H] = 670$ ($M+1$).

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 7,42-7,21 (m, 4H),

4,70-4,19 (m, 2H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 3H), 3,68-3,48 (m, 6H), 3,42-2,95 (m, 5H), 2,87 (s, 3H), 2,70-2,54 (m, 4H), 2,34-2,13 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 5H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,61-1,47 (m, 4H), 1,42 (s, 9H), 1,37-1,20 (m, 3H), 1,00 (s, 3H).

Ejemplo 75: Sal TFA de (2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*S*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida



Sal TFA de

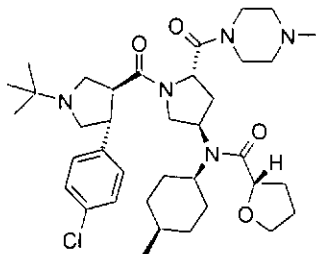
La (2*S*)-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-*N*-{(3*S*,5*S*)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahidrofuran-2-carboxamida (0,76 g, 1,87 mmoles) obtenida en el Paso E del Ejemplo 16 y el ácido (3*S*,4*S*)-1-*t*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidina-3-carboxílico obtenido en la Preparación 16 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso F del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (1,10 g, 88%).

MS [M+H] = 670 (M+1).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,39-7,28 (m, 4H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,82-3,73 (m, 2H), 3,73-3,59 (m, 8H), 3,50-3,36 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,18-3,04 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,95-1,79 (m, 5H), 1,79-1,69 (m, 1H), 1,62-1,46 (m, 4H), 1,41 (s, 9H), 1,39-1,25 (m, 3H), 1,00 (d, 3H).

Ejemplo 76: Sal TFA de (2*S*)-*N*-{(3*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-

metilciclohexil) tetrahydrofuran-2-carboxamida



Sal TFA de

Paso A: (2S,4R)-1-BOC-4-[(cis-4-metilciclohexil)-amino]pirrolidina-2-carboxilato de metilo

El (2S,4R)-1-Boc-4-aminopirrolidina-2-carboxilato de metilo (1,07 g, 4,38 mmoles) obtenido en la Preparación 3 se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso A del Ejemplo 16 para dar el compuesto del título (0,84 g, 57%).

MS [M+H] = 341 (M+1).

Paso B: (2S,4R)-1-BOC-4-{(cis-4-metilciclohexil)[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]amino}pirrolidina-2-carboxilato de metilo

El (2S,4R)-1-BOC-4-[(cis-4-metilciclohexil)amino]-pirrolidina-2-carboxilato de metilo (0,84 g, 2,49 mmoles) obtenido en el Paso A se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso A del Ejemplo 3 para dar el compuesto del título (0,92 g, 87%).

MS [M+H] = 439 (M+1).

Paso C: (4R)-1-BOC-4-{(cis-4-metilciclohexil)[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]amino}-L-prolina

El (2S,4R)-1-BOC-4-{(cis-4-metilciclohexil)[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]amino}pirrolidina-2-carboxilato de metilo (0,92 g, 2,10 mmoles) obtenido en el Paso B se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso C del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (0,85 g, 95%).

MS [M+H] = 425 (M+1).

Paso D: (2S,4R)-1-BOC-4-{(cis-4-metilciclohexil)[(2S)-

tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina

La (4R)-1-BOC-4-{(cis-4-metilciclohexil)[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}-L-prolina (0,85 g, 2,00 mmoles) obtenida en el Paso C se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso D del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (0,95 g, 94%).

MS [M+H] = 507 (M+1).

Paso E: (2S)-N-(cis-4-metilciclohexil)-N-{(3R,5S)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahidrofuran-2-carboxamida

La (2S,4R)-1-BOC-4-{(cis-4-metilciclohexil)[(2S)-tetrahidrofuran-2-ilcarbonil]amino}-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina (0,95 g, 1,87 mmoles) obtenida en el Paso D se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso E del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (0,76 g, 99,8%).

MS [M+H] = 407 (M+1).

Paso F: Sal TFA de (2S)-N-{(3R,5S)-1-[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida

La (2S)-N-(cis-4-metilciclohexil)-N-{(3R,5S)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahidrofuran-2-carboxamida (0,76 g, 1,87 mmoles) obtenida en el Paso E y el ácido (3S,4R)-1-t-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidina-3-carboxílico obtenido en la Preparación 12 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso F del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (1,10 g, 88%).

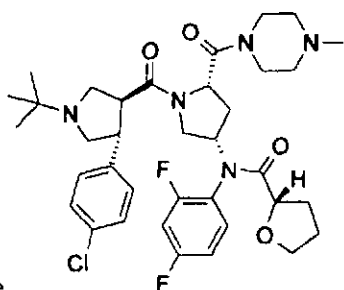
MS [M+H] = 670 (M+1).

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,37-7,29 (m, 4H), 5,06-4,98 (br, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,32-3,40 (m, 12H), 3,36-3,26 (m, 2H), 3,20-3,07 (m, 5H), 2,80 (s, 3H), 2,59-2,48

(m, 1H), 2,08-1,98 (m, 1H), 1,98-1,90 (m, 1H), 1,90-1,74 (m, 6H), 1,61-1,46 (m, 4H), 1,39 (s, 9H), 1,44-1,24 (m, 3H), 0,94 (d, 3H).

Los compuestos de los Ejemplos sintetizados por el procedimiento del Esquema de reacción B son como sigue:

Ejemplo 77: Sal TFA de (2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(2,4-difluorofenil)tetrahydrofuran-2-carboxamida



Sal TFA de

Paso A: Ácido (2*S*,4*S*)-1-Boc-4-azidopirrolidina-2-carboxílico

El (2*S*,4*S*)-1-Boc-4-azidopirrolidina-2-carboxilato de metilo (10 g, 37 mmol) obtenido en el Paso D de la Preparación 1 se disolvió en MeOH (100 ml) y agua (100 ml). Se agregó LiOH (2,5 g, 111 mmol). La solución de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se acidificó con HCl 1*N*. La solución se extrajo con EtOAc. La solución orgánica extraída se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (9,5 g, 95%).

MS [M+H] = 257 (M+1).

Paso B: (2*S*,4*S*)-1-Boc-4-azido-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina

El ácido (2*S*,4*S*)-1-Boc-4-azidopirrolidina-2-carboxílico (9,5 g, 35 mmol) obtenido en el Paso A se disolvió en DMF (30 ml). Después que se agregó DIPEA (1,15 ml, 6,70 mmol), se agregaron 1-metilpiperazina (5,81 ml, 52,5 mmol), HOBT (7 g, 52,5 mmol) y EDC (10,2 g, 52,5 mmol) por orden. La

solución de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ saturada, agua y HCl 1N. La solución orgánica extraída se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (eluyente: MC/MeOH = 10/1) para dar el compuesto del título (11,67 g, 93%).

MS [M+H] = 339 (M+1).

Paso C: (2S,4S)-1-Boc-4-amino-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina

La (2S,4S)-1-Boc-4-azido-2-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidina (11,67 g, 34,48 mmoles) obtenida en el Paso B se disolvió en THF (30 ml). Se agregó de a gotas trimetil fosfina (3,40 ml, 38,37 mmoles) a 0-5°C. La solución de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se basificó con solución acuosa de NaHCO₃ saturada. La solución se extrajo con EtOAc dos veces y se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite (10,61 g, 98,5%).

MS [M+H] = 313 (M+1).

Paso D: (2S,4S)-1-Boc-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina

La (2S,4S)-1-Boc-4-amino-2-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidina (10,61 g, 33,96 mmoles) obtenida en el Paso C se disolvió en tolueno (100 ml). Se agregaron t-butóxido de sodio (3,73 g, 38,81 mmoles), 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo (863 mg, 2,89 mmoles), Tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) (1,73 g, 1,93 mmoles) y 1-bromo-2,4-difluorobenceno (7,48 g, 38,81 mmoles) y la solución de reacción se agitó durante 10 horas a 110°C. Después que se completó la reacción, se filtró el material tipo sólido usando Celite de la solución de reacción. La solución de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La solución orgánica extraída se secó sobre MgSO₄, se

concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna (eluyente: MC:MeOH = 10/1) para dar el compuesto del título (11,24 g, 78%).

MS [M+H] = 425 (M+1).

Paso E: (2S,4S)-1-Boc-4-[(2,4-difluorofenil)[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]amino]-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina

La (2S,4S)-1-Boc-4-[(2,4-difluorofenil)amino]-2-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidina (11,24 g, 26,48 mmoles) obtenida en el Paso D se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso A del Ejemplo 3 para dar el compuesto del título (11,76 g, 85%).

MS [M+H] = 523 (M+1).

Paso F: (2S)-N-(2,4-difluorofenil)-N-{(3S,5S)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahydrofuran-2-carboxamida

La (2S,4S)-1-Boc-4-[(2,4-difluorofenil)[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilcarbonil]amino]-2-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidina (11,76 g, 22,50 mmoles) obtenida en el Paso E se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso E del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (9,49 g, 99,8%).

MS [M+H] = 423 (M+1).

Paso G: Sal TFA de (2S)-N-{[(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butyl-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-N-(2,4-difluorofenil)tetrahydrofuran-2-carboxamida

La (2S)-N-(2,4-difluorofenil)-N-{(3S,5S)-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}tetrahydrofuran-2-carboxamida (9,49 g, 22,46 mmoles) obtenida en el Paso F se hizo reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Paso F del Ejemplo 1 para dar el compuesto del título (13,10 g, 85%).

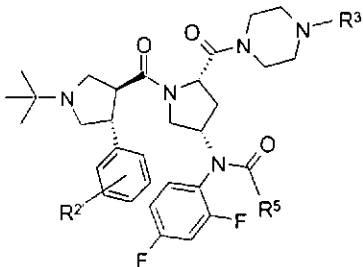
MS [M+H] = 686 (M+1).

86

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,41-7,28 (m, 5H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,13-7,07 (m, 1H), 4,79-4,71 (br, 1H), 4,57-4,45 (br, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,82-3,67 (m, 5H), 3,67-3,50 (m, 7H), 3,39-3,17 (m, 3H), 2,91-2,72 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,96-1,89 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,35-1,23 (m, 1H).

Ejemplos 78 a 84

Los compuestos de las Preparaciones 1 a 23 se hicieron reaccionar de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo 77 para dar los compuestos de los siguientes Ejemplos.



Ejemplo	R ²	R ³	R ⁵	MS (M+1)
78	4-Cl	H	i-Pr	644
79	4-Cl	Me	i-Pr	658
80	4-Cl	Me	t-Bu	672
81	4-Cl	H	t-Bu	658
82	2,4-diF	Me	t-Bu	674
83	4-Cl	Me		682
84	2,4-diF	Me		684

Ejemplo 82 (Sal TFA)

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 140°C) δ 7,63-7,50 (m, 1H), 7,41-7,32 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,15-6,98 (m, 3H), 4,77-4,66 (br, 1H), 4,54-4,40 (br, 1H), 4,01-3,89 (m, 1H), 3,82-3,53 (m, 8H), 3,40-3,26 (m, 2H), 3,17-2,97 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,48-2,32 (m, 1H), 1,53-1,21 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,95 (s, 9H).

87

Ejemplo 83 (Sal TFA)

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , 140°C) δ 7,48-7,44 (m, 1H), 7,43-7,30 (m, 5H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,13-7,05 (m, 1H), 6,38-6,34 (m, 1H), 6,30-6,25 (m, 1H), 4,86-4,75 (br, 1H), 4,71-4,59 (br, 1H), 3,88-3,50 (m, 8H), 3,41-3,20 (m, 3H), 3,11-2,92 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,62-2,46 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,38 (s, 9H).

La actividad fisiológica de los compuestos de la presente invención se evaluó midiendo la actividad agonista así como también la actividad ligante con respecto a los receptores de melanocortina (MCR) de acuerdo con los métodos A y B que se explican a continuación.

A. Ensayo de luciferasa

Como uno de los métodos para medir la actividad agonista de MCR del compuesto de acuerdo con la presente invención, se midió el nivel de expresión de un gen marcador (por ejemplo, luciferasa) que aumenta proporcionalmente de acuerdo con el aumento del contenido de cAMP en la célula.

Primero se construyeron líneas celulares (HEK MC1R-Luc, MC3R-Luc, MC4R-Luc o MC5R-Luc) de HEK (Riñón embrionario humano) de expresión permanente que expresan el gen MCR de cada subtipo junto con el gen de luciferasa (CRE-LUC) bajo el control de CRE (Elemento de respuesta de cAMP). Las líneas celulares arriba mencionadas se incubaron en una incubadora con 6% de atmósfera de CO_2 a 37°C usando un medio de selección, DMEM (Medio Eagle modificado por Dulbecco) que contenía 10% de suero bovino fetal inactivado por calor (Gibco/BRL), 100 unidades/ml de penicilina (Gibco/BRL), 100 unidades/ml de estreptomicina (Gibco/BRL) y 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de geneticina (G418) (Gibco/BRL). Cuando las células cubrieron el 70% de la superficie total del disco de cultivo con 100 mm de diámetro, se enjuagó el disco de cultivo una vez con 10 ml de solución salina con tampón fosfato (PBS) libre de Ca^{++} y Mg^{++} , y luego se agregaron 3 ml de solución PBS que contenía

0,05% de tripsina y 0,53 mM de EDTA. Después que se retiró la solución de tripsina/EDTA, se incubaron las líneas celulares en una incubadora termostática durante 1 minuto a 37°C, y se volvieron a suspender en 10 ml de medio de selección y se centrifugaron durante 5 minutos a 1500 rpm. El sobrenadante se descartó y las células que decantaron se volvieron a suspender en 5 ml de medio de selección libre de rojo fenol. La suspensión celular resultante se colocó en cada cavidad de placas de cultivo de 96 cavidades para luminómetro (Costar) con una concentración de 5×10^4 células en 100 μ l de medio de cultivo para cada cavidad y se incubaron en la incubadora con 6% de atmósfera de CO₂ a 37°C durante 18 horas. Con agonistas de MCR (Compuestos de los Ejemplos) diluidos gradualmente usando el medio de cultivo arriba mencionado, las células se trataron bajo la condición de que la concentración final de DMSO no excediera 1%, y se incubaron durante 5 horas en la atmósfera de 6% de CO₂ a 37°C. Luego, se agregaron 50 μ l de Bright-Glo (Promega) a cada cavidad. Después de dejar las células tratadas a temperatura ambiente durante 15 minutos, se midió la luminiscencia para cada cavidad usando un luminómetro (Victor). El nivel de luminiscencia inducido por el agonista diluido gradualmente se convirtió al valor % relativo con respecto a aquellos por el tratamiento de 10 μ M de NDP-MSH. La CE₅₀ indica la concentración de cada agonista para inducir el 50% de la luminiscencia máxima por cada agonista y este valor se midió por un software estadístico (Prizm).

B. Ensayo de acumulación de cAMP

Como otro método para medir la actividad agonista de MCR del compuesto de acuerdo con la presente invención, se midió un aumento de la cantidad de cAMP en la célula.

Primero, líneas celulares (HEK MC1R-Luc, MC3R-Luc, MC4R-Luc o MC5R-Luc) de HEK (Riñón embrionario humano) de expresión permanente, que expresan el gen MCR de cada subtipo

se colocaron en cada cavidad de placas de cultivo de 24 cavidades para luminómetro (Costar) con una concentración de 2×10^5 células en 1 ml de medio de cultivo para cada cavidad, y luego se incubaron en una incubadora con 6% de atmósfera de CO_2 a 37°C durante 24 horas. El medio se retiró de cada cavidad seguido por un enjuague con 0,5 ml de DMEM frío una vez. Con agonistas de MCR (compuestos de los Ejemplos) diluidos gradualmente usando 200 μl de DMEM incluyendo 500 μM de IBMX (isobutilmetilxantina), las células se trataron bajo la condición de que la concentración final de DMSO no excediera 1%, y se incubaron durante 30 minutos en la atmósfera de 6% de CO_2 a 37°C . Luego se midió la cantidad de cAMP en cada célula usando el kit de ensayo de cAMP de Amersham (TRK432).

Más específicamente, se agregaron 14,4 μl de 6M PCA (60%) a cada cavidad, y se dejó en hielo durante 10 minutos, y se tomaron 200 μl de muestra de cada cavidad y se transfirieron a un tubo de microcentrifugadora. Se agregaron 11 μl de 5M KOH/1M Tris para neutralización y se centrifugaron a 12.000 rpm durante 1 minuto. Se tomaron 50 μl del sobrenadante y 50 μl de cAMP marcado con ^3H (0,9 pmoles, 0,025 μCi) y se agregaron 100 μl de proteína ligante, y se agitó durante 5 segundos. Después de dejar la muestra tratada en hielo durante 2 horas, se agregaron 100 μl de carbón y se centrifugó durante 3 minutos a 4°C bajo 12.000 rpm. Se tomaron 200 μl de sobrenadante y se transfirieron a una ampolla de escintilación. Se agregaron 5 ml de escintilante a la ampolla y se midió la radioactividad. La cantidad de c-AMP inducida por el agonista diluido gradualmente se convirtió a valor % relativo con respecto a aquellos por el tratamiento de 10 μM de NDP-MSH. La CE_{50} indica la concentración de cada agonista para inducir el 50% de la cantidad máxima de c-AMP por cada agonista y este valor se midió por un software estadístico (Prizm).

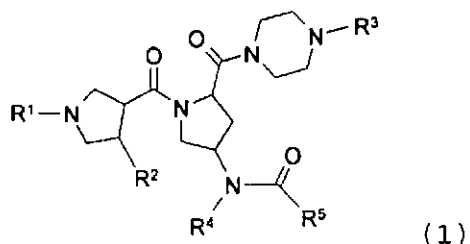
Como resultado de la medición de acuerdo con los métodos explicados más arriba, los compuestos de los ejemplos de acuerdo con la presente invención mostraron actividad agonista con respecto a cada MCR. En particular, los compuestos de acuerdo con la presente invención mostraron una excelente actividad agonista con respecto a MC4R con los valores de CE₅₀ de 0,0001 μM a 0,1 μM. Específicamente, los compuestos de los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 26, 30, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 43, 45, 49, 50, 52, 53, 54, 58, 59, 60, 65, 66, 68, 69, 72, 73, 78, 80, 81 y 82 de la presente invención mostraron un valor de CE₅₀ en el rango de 0,1 a 10 nM; los de los Ejemplos 5, 6, 7, 31, 33, 42, 44, 46, 47, 48, 51, 55, 56, 57, 62, 63, 64, 74, 77, 79 y 83 mostraron un valor de CE₅₀ en el rango de 10 a 100 nM; los de los Ejemplos 27, 28, 29, 70, 76 y 84 mostraron un valor de CE₅₀ en el rango de 100 a 1000 nM; y los de los Ejemplos 67, 71 y 75 mostraron un valor de CE₅₀ en el rango de 1000 a 10000 nM.

Por ejemplo, las actividades específicas de los compuestos representativos se representan en la siguiente tabla:

Ejemplos	CE ₅₀ (nM)	Ejemplos	CE ₅₀ (nM)
1	10	26	6
2	6	32	4
3	3	41	3
4	0.2	43	10
16	0.4	45	8

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula 1:



caracterizado porque:

R^1 representa hidrógeno, o representa alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo C_6-C_{10} , un heterociclo o un heteroarilo, cada uno de los cuales es insustituido o sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, amino, alquilo C_1-C_4 , trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C_1-C_4 , ciano y oxo;

R^2 representa fenilo o un heteroarilo de seis miembros, cada uno de los cuales es insustituido o mono- o di-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ciano y amino;

R^3 representa hidrógeno, o representa alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 , cada uno de los cuales es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, trifluorometilo, hidroxilo y amino;

R^4 representa cicloalquilo C_4-C_7 o un heterociclo monocíclico, cada uno de los cuales es insustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , trifluorometilo, alcoxi C_1-C_4 y oxo; o representa fenilo o un heteroarilo de seis miembros, cada uno de los cuales es insustituido o mono- o di-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C_1-C_4 , trifluorometilo, alcoxi C_1-

C₄ y amino; y

R⁵ representa alquilo C₁-C₆, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo C₃-C₈, amino, alquilamino C₁-C₄, di(alquilo C₁-C₄)amino, fenilo, un heteroarilo monocíclico o un heterociclo monocíclico en donde el alquilo es insustituido o sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en fluoro, hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁-C₄, acetoxi, amino, acetilamino, ciano, carbamoilo, dimetil carbamoilo y oxo y fenilo o el heteroarilo es insustituido o mono- o di-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi y amino, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

2. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ representa hidrógeno, metilo, etilo, trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o representa fenilo, oxazolinilo, imidazolinilo, tiazolinilo, tetrahidropiraniilo, tetrahidrotiopiraniilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, ciano, oxo e hidroxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

3. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque R¹ representa isopropilo, tert-butilo o ciclopropilo; o representa fenilo, tetrahidropiraniilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, ciano e hidroxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

4. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^2 representa fenilo que es insustituido o mono- o di-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, bromo, metoxi y metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

5. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque R^2 representa 4-clorofenilo o 2,4-difluorofenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

6. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

7. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 6, caracterizado porque R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

8. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^4 representa ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, 4-metilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 4-fluorociclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo o 4-trifluorometil-ciclohexilo; o representa fenilo que es insustituido o mono- o di-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo y metoxi, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

9. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado porque R^4 representa ciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo o 2,4-difluorofenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

10. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R^5 representa metilo, trifluorometilo, hidroximetilo, metoximetilo, etoximetilo, propilo, isopropilo, isobutilo, *tert*-butilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-C(CH_3)(CH_2OH)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2OMe$, $-C(CH_3)_2CH_2OEt$, fenilo, oxazolinilo, imidazolinilo, tiazolinilo, tetrahidropiranilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piridinilo o piperidinilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

11. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R^5 representa isopropilo, *tert*-butilo, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, furanilo o tetrahidrofuranilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

12. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque:

R^1 representa isopropilo, *tert*-butilo o ciclopropilo; o representa fenilo, tetrahidropiranilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, ciano e hidroxilo;

R^2 representa 4-clorofenilo o 2,4-difluorofenilo;

R^3 representa hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo;

R^4 representa ciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4,4-dimetilciclohexilo, 4,4-difluorociclohexilo o 2,4-difluorofenilo; y

R^5 representa isopropilo, *tert*-butilo, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, furanilo o tetrahidrofuranilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

13. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 12, que es seleccionado entre el grupo que consiste en los siguientes:

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-(piperazin-1-ilcarbonil)-pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)acetamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-etilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-etilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-acetamida;

$N\text{-}\{(3S,5S)\text{-}1\text{-}\{[(3S,4R)\text{-}1\text{-}tert\text{-}butil\text{-}4\text{-}(4\text{-}clorofenil)\text{-}pirrolidin\text{-}3\text{-}il]carbonil\}\text{-}5\text{-}[(4\text{-}metilpiperazin\text{-}1\text{-}il)\text{-}carbonil]pirrolidin\text{-}3\text{-}il\}\text{-}N\text{-}(4,4\text{-}dimetilciclohexil)\text{-}2,2\text{-}dimetilpropanamida;$

$N\text{-}\{(3S,5S)\text{-}1\text{-}\{[(3S,4R)\text{-}1\text{-}tert\text{-}butil\text{-}4\text{-}(2,4\text{-}difluorofenil)pirrolidin\text{-}3\text{-}il]carbonil\}\text{-}5\text{-}[(4\text{-}metilpiperazin\text{-}1\text{-}il)\text{-}carbonil]pirrolidin\text{-}3\text{-}il\}\text{-}N\text{-}(4,4\text{-}dimetilciclohexil)\text{-}2,2\text{-}dimetilpropanamida;$

$(2S)\text{-}N\text{-}\{(3S,5S)\text{-}1\text{-}\{[(3S,4R)\text{-}1\text{-}tert\text{-}butil\text{-}4\text{-}(4\text{-}clorofenil)pirrolidin\text{-}3\text{-}il]carbonil\}\text{-}5\text{-}[(4\text{-}etilpiperazin\text{-}1\text{-}il)\text{-}carbonil]pirrolidin\text{-}3\text{-}il\}\text{-}N\text{-}(4,4\text{-}dimetilciclohexil)\text{-}tetrahidrofuran\text{-}2\text{-}carboxamida;$

$(2S)\text{-}N\text{-}\{(3S,5S)\text{-}1\text{-}\{[(3S,4R)\text{-}1\text{-}tert\text{-}butil\text{-}4\text{-}(4\text{-}clorofenilo)pirrolidin\text{-}3\text{-}il]carbonil\}\text{-}5\text{-}[(4\text{-}isopropilpiperazin\text{-}1\text{-}il)carbonil]pirrolidin\text{-}3\text{-}il\}\text{-}N\text{-}(4,4\text{-}dimetilciclohexil)\text{-}tetrahidrofuran\text{-}2\text{-}carboxamida;$

$(2S)\text{-}N\text{-}\{(3S,5S)\text{-}1\text{-}\{[(3S,4R)\text{-}1\text{-}tert\text{-}butil\text{-}4\text{-}(2,4\text{-}difluorofenil)pirrolidin\text{-}3\text{-}il]carbonil\}\text{-}5\text{-}[(4\text{-}metilpiperazin\text{-}1\text{-}il)carbonil]pirrolidin\text{-}3\text{-}il\}\text{-}N\text{-}(4,4\text{-}dimetilciclohexil)\text{-}tetrahidrofuran\text{-}2\text{-}carboxamida;$

$N\text{-}\{(3S,5S)\text{-}1\text{-}\{[(3S,4R)\text{-}1\text{-}tert\text{-}butil\text{-}4\text{-}(2,4\text{-}difluorofenil)pirrolidin\text{-}3\text{-}il]carbonil\}\text{-}5\text{-}[(4\text{-}metilpiperazin\text{-}1\text{-}il)\text{-}carbonil]pirrolidin\text{-}3\text{-}il\}\text{-}N\text{-}(4,4\text{-}dimetilciclohexil)\text{-}3\text{-}hidroxi\text{-}2,2\text{-}dimetilpropanamida;$

$(2S)\text{-}N\text{-}\{(3S,5S)\text{-}1\text{-}\{[(3S,4R)\text{-}1\text{-}tert\text{-}butil\text{-}4\text{-}(4\text{-}clorofenil)pirrolidin\text{-}3\text{-}il]carbonil\}\text{-}5\text{-}[(4\text{-}metilpiperazin\text{-}1\text{-}il)\text{-}carbonil]pirrolidin\text{-}3\text{-}il\}\text{-}N\text{-}(cis\text{-}4\text{-}metilciclohexil)\text{-}tetrahidrofuran\text{-}2\text{-}carboxamida;$

$N\text{-}\{(3S,5S)\text{-}1\text{-}\{[(3S,4R)\text{-}1\text{-}tert\text{-}butil\text{-}4\text{-}(4\text{-}clorofenil)\text{-}pirrolidin\text{-}3\text{-}il]carbonil\}\text{-}5\text{-}[(4\text{-}metilpiperazin\text{-}1\text{-}il)\text{-}carbonil]pirrolidin\text{-}3\text{-}il\}\text{-}2,2\text{-}dimetil\text{-}N\text{-}(cis\text{-}4\text{-}metilciclohexil)propanamida;$

$N\text{-}\{(3S,5S)\text{-}1\text{-}\{[(3S,4R)\text{-}1\text{-}tert\text{-}butil\text{-}4\text{-}(2,4\text{-}difluorofenil)pirrolidin\text{-}3\text{-}il]carbonil\}\text{-}5\text{-}[(4\text{-}metilpiperazin\text{-}1\text{-}il)\text{-}$

carbonil]pirrolidin-3-il}-2,2-dimetil-N-(cis-4-metil-ciclohexil)propanamida;

N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(cis-4-metilciclohexil)propanamida;

N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(cis-4-metilciclohexil)propanamida;

(2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-etilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)-3-furamida;

(2R)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2-dimetilpropanamida;

N -{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(4,4-difluorociclohexil)-acetamida;

N -{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-etilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(4,4-difluorociclohexil)-acetamida;

N -{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(4,4-difluorociclohexil)-acetamida;

N -{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(4,4-difluorociclohexil)-2,2-dimetilpropanamida;

(2*S*)- N -{(3*S*, 5*S*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(4,4-difluorociclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)- N -{(3*S*, 5*R*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N -{(3*S*, 5*R*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-2,2-dimetil- N -(*cis*-4-metilciclohexil)propanamida;

(2*S*)- N -{(3*S*, 5*R*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}- N -(4,4-dimetilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)- N -{(3*S*, 5*R*)-1-{[(3*S*, 4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-

il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)-
tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3S,5R)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)-
pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-3-hidroxi-2,2-dimetil-N-(cis-4-
metilciclohexil)propanamida;

N-{(3S,5R)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)-
pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)-
acetamida;

N-{(3S,5R)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(2,4-difluoro-
fenil)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)-
acetamida;

N-{(3S,5R)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-clorofenil)-
pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)-
acetamida;

(2R)-N-{(3S,5R)-1-{[(3S,4R)-1-tert-butil-4-(4-cloro-
fenil)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-
carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)-
tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-
(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-
metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-
dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-
ciclopropilpirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-
il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-
tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(6-
metilpiridazina-3-il)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-
metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-
dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(6-cloropiridazina-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1,6-dihidropiridazina-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-fenilopirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(cis-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-tiopiran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-isopropilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(4-clorofenilo)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-difluorociclohexil)-2,2-dimetilpropanamida;

(2S)-N-{(3S,5S)-1-{[(3S,4R)-4-(4-clorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-difluorociclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2S)-N-{(3S,5R)-1-{[(3S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-

isopropilpiperazin-1-il) carbonil] pirrolidin-3-il} -N-(4,4-dimetilciclohexil) tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-2,2-dimetil-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)propanamida;

N-{(3*S*,5*R*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenilo)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4-metilciclohexil)acetamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*R*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*R*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-ciclopropil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il] carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-difluorociclohexil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*,5*R*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-isopropil-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)-acetamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(6-metilpiridazina-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-piridina-2-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-2,2-dimetilpropanamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-piridine-2-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetil-ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1,6-dihidropiridazina-3-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metilciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-pirimidina-2-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(4,4-dimetilciclohexil)-2,2-dimetilpropanamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(2,4-difluorofenil)-1-piridina-2-ilpirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metil-piperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(*cis*-4-metil-ciclohexil)tetrahidrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(5-cianopiridina-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metil-

piperazin-1-il) carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metil-ciclohexil)tetrahydrofuran-2-carboxamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(1,3-tiazol-2-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(4,4-dimetilciclohexil)-2,2-dimetilpropanamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(2-metilfenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahydrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metilciclohexil)tetrahydrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-4-(4-clorofenil)-1-(6-oxo-1,6-dihidropiridazina-3-il)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metilciclohexil)tetrahydrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*R*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahydrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*S*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahydrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*R*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenilo)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(*cis*-4-metilciclohexil)-tetrahydrofuran-2-carboxamida;

(2*S*)-*N*-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(2,4-difluorofenil)-tetrahydrofuran-2-carboxamida;

N-[(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-(piperazin-1-ilcarbonil)-pirrolidin-3-il]-*N*-(2,4-difluorofenil)-2-metilpropanamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(2,4-difluorofenil)-2-metilpropanamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanamida;

N-[(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-(piperazin-1-ilcarbonil)-pirrolidin-3-il]-*N*-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(2,4-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanamida;

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(4-clorofenil)-pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(2,4-difluorofenil)-2-furamida; y

N-{(3*S*,5*S*)-1-{[(3*S*,4*R*)-1-*tert*-butil-4-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-3-il]carbonil}-5-[(4-metilpiperazin-1-il)-carbonil]pirrolidin-3-il}-*N*-(2,4-difluorofenilo)-2-furamida, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero.

14. Una composición agonista con respecto al receptor de la melanocortina caracterizada porque comprende el compuesto de fórmula 1 como se definió en la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo como un ingrediente activo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, para la prevención y el tratamiento de la obesidad.

16. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, para la prevención y el tratamiento de la diabetes.

17. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, para la prevención y el tratamiento de la inflamación.

18. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, para la prevención y el tratamiento de la disfunción eréctil.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene una buena actividad agonista con respecto al receptor de la melanocortina, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo, y a una composición agonista con respecto al receptor de la melanocortina que comprende el mismo como un ingrediente activo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2009/006568**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***C07D 403/14(2006.01);*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 403/14; A61K 31/155; A61K 31/397; A61K 31/416; A61K 31/427; A61K 31/454; A61K 31/4745; C07D 211/06; C07D 471/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models

Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO internal) & STN

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2007-0129346 A1 (LEE, KOO et al) 07 June 2007 See the whole document.	1-18
A	US 2004-0019094 A1 (LUNDSTEDT, TORBJORN et al.) 29 January 2004 See the whole document.	1-18
A	US 2003-0236262 A1 (BAKSHI, RAMAN K. et al.) 25 December 2003 See the whole document.	1-18
A	US 6534503 B1 (DINES, KEVIN C. et al.) 18 March 2003 See the whole document.	1-18
A	HERPIN, TIMOTHY F. et al, Discovery of Tyrosine-Based Potent and Selective Melanocortin-1 Receptor Small-Molecule Agonists with Anti-inflammatory Properties, J. Med. Chem. 2003, Vol.46, pp.1123-1126. See the whole document.	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 JULY 2010 (16.07.2010)

Date of mailing of the international search report

20 JULY 2010 (20.07.2010)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-
gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

KIM, EUN HEE

Telephone No. 82-42-481-5590



108

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/KR2009/006568

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2007-0129346 A1	07.06.2007	CA 2545644-A1	26.05.2005
		EP 1685102 A1	02.08.2006
		EP 1685102 A4	20.08.2008
		JP 2007-510717 A	26.04.2007
		JP 2007-510717 T	26.04.2007
		KR 10-0661118 B1	26.12.2006
		KR20050045928A	17.05.2005
		WO 2005-047251 A1	26.05.2005
US 2004-0019094 A1	29.01.2004	AT 413382 T	15.11.2008
		AU 2001-76539 A1	18.02.2002
		AU 7653901 A	18.02.2002
		BR 0113064 A	08.07.2003
		CA 2417904-A1	14.02.2002
		DE 60136468 D1	18.12.2008
		DK1309544T3	02.03.2009
		EP 1309544 A1	14.05.2003
		EP 1309544 B1	05.11.2008
		ES 2316460 T3	16.04.2009
		GB 0019359 D0	27.09.2000
		HK1055254A1	18.12.2009
		IL154271D0	17.09.2003
		JP 2004-505947 A	26.02.2004
		JP 2004-505947 T	26.02.2004
		JP 2004-505947 T	26.02.2004
		KR 10-0911888 B1	11.08.2009
		MXPA03001073A	10.03.2004
		MXPA03001073A	10.03.2004
		US 2004-019094 A1	29.01.2004
		US 7153881 B2	26.12.2006
		WO 02-12178 A1	14.02.2002
		WO 02-12178A1	14.02.2002
		ZA200300883A	19.02.2004
US 2003-0236262 A1	25.12.2003	AU 2001-288285 B2	29.09.2005
		AU 2001-88285 A1	04.03.2002
		CA 2419310-A1	28.02.2002
		EP 1320366 A1	25.06.2003
		JP 2004-506687 A	04.03.2004
		US 6767915 B2	27.07.2004
		WO 02-15909 A1	28.02.2002
US 6534503 B1	18.03.2003	AU 2000-66058 A1	05.02.2001
		EP 1214330 A1	19.06.2002
		US 6127381 A1	03.10.2000
		US 6284735 B1	04.09.2001
		US 6608082 B1	19.08.2003
		WO 01-05401 A1	25.01.2001
		WO 01-21634 A1	29.03.2001

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CHOI, Kyu Pal
Halla Classic Building 4F.
824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu
Seoul 135-080
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Date of mailing (day/month/year)

18 April 2011 (18.04.2011)

Applicant's or agent's file reference

PC09012-LG

International application No.

PCT/KR2009/006568

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

10 November 2009 (10.11.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant☒ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

LEE, Hyun Min
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.
104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu
Daejeon 305-380
Republic of Korea

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person☐ the name☐ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

LEE, Hyun Min
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.
104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu
Daejeon 305-380
Republic of Korea

State of Nationality

State of Residence

KR

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office☐ the International Searching Authority☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority☐ the designated Offices concerned☒ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Cruz Juan

e-mail pt12.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 12

Facsimile No. +41 22 338 70 90

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CHOI, Kyu Pal
Halla Classic Building 4F.
824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu
Seoul 135-080
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Date of mailing (day/month/year)

18 April 2011 (18.04.2011)

Applicant's or agent's file reference

PC09012-LG

International application No.

PCT/KR2009/006568

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

10 November 2009 (10.11.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant☒ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

CHUNG, Soo Yong
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.
104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu
Daejeon 305-380
Republic of Korea

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person☐ the name☐ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

CHUNG, Soo Yong
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.
104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu
Daejeon 305-380
Republic of Korea

State of Nationality

State of Residence

KR

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office☐ the International Searching Authority☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority☐ the designated Offices concerned☒ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Cruz Juan

e-mail pt12.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 12

Facsimile No. +41 22 338 70 90

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CHOI, Kyu Pal
Halla Classic Building 4F.
824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu
Seoul 135-080
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Date of mailing (day/month/year)

18 April 2011 (18.04.2011)

Applicant's or agent's file reference

PC09012-LG

International application No.

PCT/KR2009/006568

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

10 November 2009 (10.11.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant☒ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

SHIM, Dong Sup
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.
104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu
Daejeon 305-380
Republic of Korea

State of Nationality

State of Residence

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person☐ the name☐ the address☐ the nationality☐ the residence

Name and Address

SHIM, Dong Sup
R&D Park, LG Life Sciences Ltd.
104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu
Daejeon 305-380
Republic of Korea

State of Nationality

State of Residence

KR

Telephone No.

Facsimile No.

E-mail address

☐ Notifications by e-mail authorized

3. Further observations, if necessary:

The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office☐ the International Searching Authority☐ the Authority(ies) specified for supplementary search☐ the International Preliminary Examining Authority☐ the designated Offices concerned☒ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Cruz Juan

Facsimile No. +41 22 338 70 90

e-mail pt12.pct@wipo.int

Telephone No. +41 22 338 74 12

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CHOI, Kyu Pal
Halla Classic Building 4F.
824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu
Seoul 135-080
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Date of mailing (day/month/year) 18 April 2011 (18.04.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PC09012-LG	
International application No. PCT/KR2009/006568	International filing date (day/month/year) 10 November 2009 (10.11.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address LEE, Hyun Ho R&D Park, LG Life Sciences Ltd. 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu Daejeon 305-380 Republic of Korea	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address LEE, Hyun Ho R&D Park, LG Life Sciences Ltd. 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu Daejeon 305-380 Republic of Korea	State of Nationality	State of Residence KR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Cruz Juan e-mail pt12.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 12
---	---

Facsimile No. +41 22 338 70 90

Form PCT/IB/306 (January 2009)

I/IK7KD9KW0

113

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CHOI, Kyu Pal
Halla Classic Building 4F.
824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu
Seoul 135-080
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Date of mailing (day/month/year) 18 April 2011 (18.04.2011)	
Applicant's or agent's file reference PC09012-LG	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/KR2009/006568	International filing date (day/month/year) 10 November 2009 (10.11.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address CHOI, Sung Pil R&D Park, LG Life Sciences Ltd. 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu Daejeon 305-380 Republic of Korea	State of Nationality State of Residence Telephone No. Facsimile No. E-mail address
---	--

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address CHOI, Sung Pil R&D Park, LG Life Sciences Ltd. 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu Daejeon 305-380 Republic of Korea	State of Nationality State of Residence Telephone No. Facsimile No. E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized
---	---

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ the designated Offices concerned ☒ the elected Offices concerned ☐ other:
--	---

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 70 90	Authorized officer Cruz Juan e-mail pt12.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 12
---	---

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CHOI, Kyu Pal
Halla Classic Building 4F.
824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu
Seoul 135-080
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Date of mailing (day/month/year) 18 April 2011 (18.04.2011)	
Applicant's or agent's file reference PC09012-LG	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/KR2009/006568	International filing date (day/month/year) 10 November 2009 (10.11.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address AHN, In Ae R&D Park, LG Life Sciences Ltd. 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu Daejeon 305-380 Republic of Korea	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address AHN, In Ae R&D Park, LG Life Sciences Ltd. 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu Daejeon 305-380 Republic of Korea	State of Nationality	State of Residence KR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Cruz Juan e-mail pt12.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 12
Facsimile No. +41 22 338 70 90	

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CHOI, Kyu Pal
Halla Classic Building 4F.
824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu
Seoul 135-080
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Date of mailing (day/month/year) 18 April 2011 (18.04.2011)	
Applicant's or agent's file reference PC09012-LG	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/KR2009/006568	International filing date (day/month/year) 10 November 2009 (10.11.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address MOON, Sang Pil R&D Park, LG Life Sciences Ltd. 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu Daejeon 305-380 Republic of Korea	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address MOON, Sang Pil R&D Park, LG Life Sciences Ltd. 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu Daejeon 305-380 Republic of Korea	State of Nationality	State of Residence KR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	☐ Notifications by e-mail authorized
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Cruz Juan e-mail pt12.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 12
---	---

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CHOI, Kyu Pal
Halla Classic Building 4F.
824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu
Seoul 135-080
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Date of mailing (day/month/year) 18 April 2011 (18.04.2011)	
Applicant's or agent's file reference PC09012-LG	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/KR2009/006568	International filing date (day/month/year) 10 November 2009 (10.11.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address LEE, Sang Dae R&D Park, LG Life Sciences Ltd. 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu Daejeon 305-380 Republic of Korea	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality	☐ the residence	
Name and Address LEE, Sang Dae R&D Park, LG Life Sciences Ltd. 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu Daejeon 305-380 Republic of Korea	State of Nationality	State of Residence KR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	☐ Notifications by e-mail authorized
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Cruz Juan e-mail pt12.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 12
---	---

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CHOI, Kyu Pal
Halla Classic Building 4F.
824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu
Seoul 135-080
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Date of mailing (day/month/year) 18 April 2011 (18.04.2011)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference PC09012-LG	
International application No. PCT/KR2009/006568	International filing date (day/month/year) 10 November 2009 (10.11.2009)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address LEE, Koo R&D Park, LG Life Sciences Ltd. 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu Daejeon 305-380 Republic of Korea	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address LEE, Koo R&D Park, LG Life Sciences Ltd. 104-1, Moongi-dong, Yuseong-gu Daejeon 305-380 Republic of Korea	State of Nationality	State of Residence KR
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	

3. Further observations, if necessary:
The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned
	☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Cruz Juan e-mail pt12.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 12
---	---

Facsimile No. +41 22 338 70 90

Form PCT/IB/306 (January 2009)

1/TK7J33KW0

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

CHOI, Kyu Pal
Halla Classic Building 4F.
824-11, Yeoksam-dong, Kangnam-gu
Seoul 135-080
RÉPUBLIQUE DE CORÉE

Date of mailing (day/month/year) 18 April 2011 (18.04.2011)	
Applicant's or agent's file reference PC09012-LG	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/KR2009/006568	International filing date (day/month/year) 10 November 2009 (10.11.2009)

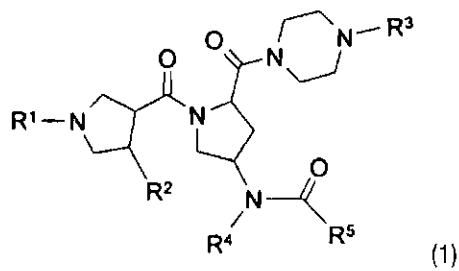
1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address LG LIFE SCIENCES LTD. East Tower, LG Twin Tower 20, Yoido-dong, Youngdeungpo-gu Seoul 150-010 Republic of Korea	State of Nationality KR	State of Residence KR
	Telephone No. 82-2-3773-7896	
	Facsimile No. 82-2-3773-7135	
	E-mail address sejinm@lgls.com	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address LG LIFE SCIENCES LTD. East Tower, LG Twin Tower 20, Yoido-dong, Youngdeungpo-gu Seoul 150-010 Republic of Korea	State of Nationality KR	State of Residence KR
	Telephone No. 82-2-3773-7896	
	Facsimile No. 82-2-3773-7135	
	E-mail address sejinm@lgls.com	
	☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for all designated States except the United States of America.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☐ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☒ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Cruz Juan
Facsimile No. +41 22 338 70 90	e-mail pt12.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 12

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 10-2008-0112403 12/11/2008 KR		(51) Int Cl: C07D 403/014 (71) Solicitante(s) LG LIFE SCIENCES LTD. (72) Inventor(es) KOO LEE Y OTROS (74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 12/06/2011 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 10/11/2009 No. de solicitud PCT/KR2009/006568		(87) Publicación internacional Fecha: 20/05/2010 N° publicación: WO 2010/056022 A3	
(54) Titulo: AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA MELANOCORTINA			

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de la siguiente fórmula 1:



caracterizado porque:

R¹ representa hidrógeno, o representa alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₇, arilo C₆-C₁₀, un heterociclo o un heteroarilo, cada uno de los cuales es insustituido o sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, amino, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, hidroxilo, alcoxi C₁-C₄, ciano y oxo;

R² representa fenilo o un heteroarilo de seis miembros, cada uno de los cuales es insustituido o mono- o di-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano y amino;

R³ representa hidrógeno, o representa alquilo C₁-C₆ o cicloalquilo C₃-C₇, cada uno de los cuales es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, trifluorometilo, hidroxilo y amino;

R⁴ representa cicloalquilo C₄-C₇ o un heterociclo monocíclico, cada uno de los cuales es insustituido o mono- o poli-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₄ y oxo; o representa fenilo o un heteroarilo de seis miembros, cada uno de los cuales es insustituido o mono- o di-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₄ y amino; y

R⁵ representa alquilo C₁-C₆, difluorometilo, trifluorometilo, cicloalquilo C₃-C₈, amino, alquilamino C₁-C₄, di(alquilo C₁-C₄)amino, fenilo, un heteroarilo monocíclico o un heterociclo monocíclico en donde el alquilo es insustituido o sustituido con por lo menos un sustituyente seleccionado entre

el grupo que consiste en fluoro, hidroxilo, mercapto, alcoxi C₁-C₄, acetoxi, amino, acetilamino, ciano, carbamilo, dimetil carbamilo y oxo y fenilo o el heteroarilo es insustituido o mono- o di-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, metilo, trifluorometilo, metoxi y amino, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

2. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ representa hidrógeno, metilo, etilo, trifluoroetilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo; o representa fenilo, oxazolinilo, imidazolinilo, tiazolinilo, tetrahidropirano, tetrahidropirano, imidazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, pirazolinilo, triazolinilo, piridinilo, pirimidinilo, piperidinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, ciano, oxo e hidroxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

3. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque R¹ representa isopropilo, *tert*-butilo o ciclopropilo; o representa fenilo, tetrahidropirano, tiazolinilo, piridinilo, pirimidinilo o piridazinilo, cada uno de los cuales es insustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, metilo, ciano e hidroxilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

4. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R² representa fenilo que es insustituido o mono- o di-sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en fluoro, cloro, bromo, metoxi y metilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

5. El compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizado porque R² representa 4-clorofenilo o 2,4-difluorofenilo, o una sal farmacéuticamente aceptable o un isómero del mismo.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

120

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0038538

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Abril 25 de 2011 - 16:48:19

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431626576	25/04/2011	42.533.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-057597- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:44:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

COLO 13548-84)-008-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Abril 25 de 2011 - 16:48:20

121

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0040652

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:17:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.941.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431628971	02/05/2011	52.541.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
			\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-057597- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:44:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

COLO 13548-841-D08-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 2 de 2011 - 18:17:51

122

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0040653

Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:17:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431628971	02/05/2011	52.541.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-057597- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:44:00 Dep. 2000 DIR. NUL. MASOR
Tra. 11 PATENTICION Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

COLO 13548-841-008-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 2 de 2011 - 18:17:51

123

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0040680

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C., Mayo 02 de 2011 - 18:17:41

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431628971	02/05/2011	52.541.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
130005-01-01 SOLICITUDES	82 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN NUEVAS CREACIONES	162.000.00	162.000.00
			\$162.000.00

SON: **CIENTO SESENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-057597 - 00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:44:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Ira. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

0010 135#8-841-008-9

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 2 de 2011 - 18:17:52



No. 11-057597- -00000-0000

Fecha: 2011-05-11 11:44:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR ;
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 123

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Descripción de la invención
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐ Dibujos de ser estos pertinentes
☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
SUAREZ DE PAEZ LUZ CLEMENCIA

REFERENCIA	Radicación No.	11 57597
	Solicitud internacional	PCT/KR2009/6568
	Fecha inicio fase nacional	10/06/2012
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	111482

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

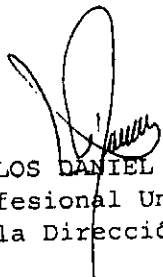
2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

Radicación No.: 11 57597


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 JUL. 2011
adpall

Al contestar favor indique el número
de radicación consignado en el rótulo

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Carrera 50 No. 26 - 55 int.2. Tel 5880070
Call Center 5920400. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. Colombia