

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE N°

04-3736

54 TÍTULO " DERIVADOS DE DOLASTATINA 10 "

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 207/08 , A61K38/05

71 SOLICITANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

DOMICILIO BASLE, SUIZA

74 REPRESENTANTE LEGAL JOSE ANTONIO LLOREDA
F.P. 10.784
Código 231

22 BOGOTÁ, D C 20 ENE 2004

HT

LS



04 003736 00

SUPERINTENDENCIA Y COMISARIO
 Radicacion : 4440-3736 Subordinado Folios : 206
 Fecha (MES) : 2004-01-20 16:32:50
 Trámite : 011 PCF-PARENT 379 FASE MOD 411 PRESENTAC
 Dependencia: ENCH DIVISION DE NULOS CREDITARIOS

①

☐☒

②

CC



NIT



CE

[illegible]

Otro



Cual

Número

③

CC

☒

NIT

CE

Otro

Cual

Abstract

Número 17 159 881

TP 10 784

4

Nacionalidad o Domicilio **Japón**

5

Fecha **30-01-2003**

6

7

SI ☒ NO ☐

EP

19-07-2001

01117410 9

9

Fecha Enero 6 de 2004

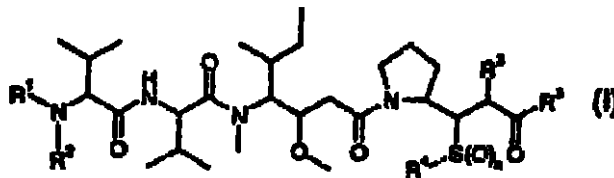
ANEXOS

10

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Documento de Representación Legal
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud Internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredita la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ 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 relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción Capítulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones

11

FIGURA CARACTERISTICA.



12

Solicitud a concesión de la patente

NOMBRE JOSE ANTON GIL LOREDA

FIRMA

SIN NÚMERO 6841854 T.P. 10786

2

Superindustria y Comercio
Modificacion 04001736 00000000
Fecha (MM/AA): 2004-01-20 16:32:50
Tramite 011 PCI-001-01 3/3
Resolución: 2004 DIVISION DE NUEVAS LICENCIAS

MIT 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 04 - 475
FECHA : ENERO 6 DE 2004

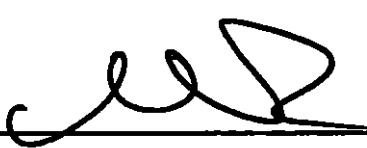
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
LLOREDA Y CIA S A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13591439	06/01/2004	8 162 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	30005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	422 000 00
		TOTAL :	\$ 422,000 00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida



JOSE ANTONIO LLOREDA

TP No 10 784

Código 231

TRADUCCION OFICIAL NO 075-2001
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

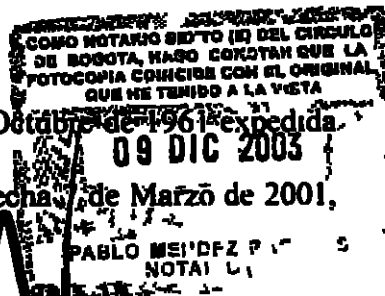
Legalizaciones de un poder otorgado por F Hoffmann-La Roche AG con Certificacion
Notarial escritos simultaneamente en inglés y en español

El poder se encuentra firmado por Dr H -F Czekay y Dr W Spoden como
Administrador Asistente y Mandatario, respectivamente, de dicha Compañia.

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello
BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS

No Prot Nota 50/2001

A continuacion Apostilla de la Convención de la Haya de 5 de Octubre de 1961 expedida
en Aleman en relación con la firma del señor Beat Burgin, de fecha de Marzo de 2001,
firmado por Heidi Fischer



Es traduccion fiel y completa, de la cual queda copia en el archivo del Traductor para
su confrontacion, a la cual me remito

Bogota, D C 17 de Abril de 2001

Angela A. P. Fischer
ANGELA A. P. FISCHER
Traductor
Resol No 0177 del 91 minjusticia

TRADUCCION OFICIAL No 8307

de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente -

Traducción de las legalizaciones en alemán que se encuentran a continuación de un documento escrito en inglés, por el cual la firma F Hoffmann-La Roche AG, domiciliada en Basilea, Suiza, torga poder a los Drs JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO, domiciliados en Bogota, Colombia Dado y firmado por los Drs H F Czekay y W Spoden, el 28 de febrero 2001 Sigue autenticación en inglés de dichas firmas por el notario de Basilea, B Bürgin, el 2 de marzo 2001

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1 País Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic iur B Bürgin

3 Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6 el 7 de marzo 2001

7 por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8 bajo el No 2.129/ 3 585

9 Sello

10 Firma

Cancillería de Estado

Fdo firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

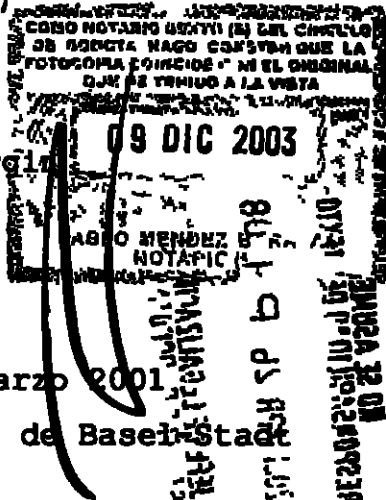
Heidi Fischer

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación

Bogotá, 24 de abril 2001

LUZ ARRIAGA DE HERBES
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL

[Firma manuscrita]
Recepción No. 17 de 1998



2001-04-24

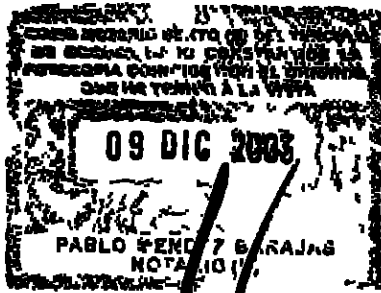
MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

421808
Quirago
COTA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

BO DE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 APR 25 9 57 08

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTIAGO DE LOS CABALLEROS



Los abajo firmados

F Hoffmann-La Roche AG, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza,

con domicilio en 4070 Basilea, Suiza

The undersigned

F Hoffmann-La Roche AG a corporation organized and existing under the laws of Switzerland,

of 4070 Basel, Switzerland

nombramos por el presente a JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO domiciliados en Bogotá Colombia con oficinas en dicha ciudad Calle 72 No 5 83 piso 6º nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o del artículo 543 del decreto 410 de 1971

Los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO o los apoderados que cualquiera de ellos designe quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas administrativas judiciales o de policía en todos los trámites relativos a la propiedad industrial a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado elevar solicitudes declaraciones reclamos y recursos formular descripciones enmiendas oposiciones y apelaciones Instaurar cancelaciones y amparos administrativos abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley recibir todos los documentos y valores dando el descargo respectivo llenar cualesquiera otros requisitos y tomar en fin todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses y en caso de producirse oposición pasando los antecedentes a los tribunales quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes pudiendo transar someter a árbitros desistir, percibir y apelar con todas las demás facultades que resulten necesarias y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio

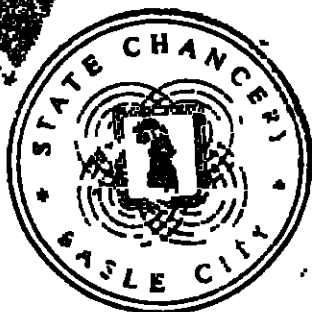
Asimismo facultamos a los doctores JOSE ANTONIO LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA y/o JOSE LLOREDA CAMACHO para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro

February 28, 2001

Dado y firmado

Dr H-F Czepak
Assistant Manager

Dr W Spoden
Holder of
Procuration



Given and signed this



SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogotá Colombia with offices in said town Calle 72 No 5-83 Sixth Floor our true and legal representatives in Bogotá with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o of article 543 of decree 410 of 1971

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end, to file petitions, declarations claims recourses cancellations and administrative injunction proceedings, to draw up specifications to file amendments oppositions and appeals to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law, to receive proper receipts to comply with all other requirements and in short to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants before the competent courts with powers to make arrangements to submit to arbitrators to desist to collect to appeal and in short with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on to be valid and good all that said representatives and agents by any one of them appointed may do for our benefit

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante mí Notario
Publico en y por el condado antes citado

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (INDIVIDUO)

Estados Unidos de América
Estado de (ss)
Condado de

A los días del mes de de 20
compareció personalmente ante
mí Notario Publico en y por el condado antes citado

a quien doy fe de conocer y me consta
que es/son la persona descrita y firmante del
documento que precede declarando ante mí que
otorga el mismo para los fines y propósitos que en él
se expresan

Notary Public (Notario Público)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
~~Estados Unidos de América~~
~~Estado de~~ ~~(ss)~~
~~Condado de~~

Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron
Dr. H. F. Czekay y a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento
debidamente autorizado declaró y dijo que
la persona que firmó el anterior documento
protocupa con el. F Hoffmann-La
Roche AG, la compañía nombrada en
el documento que precede una sociedad
debidamente organizada y existente conforme a las
leyes del Estado de Suiza.
La sociedad es domiciliada en la ciudad de
Basilea, Suiza.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de
Basilea, Suiza, fecha Jun 15/89,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que la persona sobre que ella
versa son ciertos los hechos que en ella se expresan.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Suiza, Ciudad de
Basilea, Suiza, fecha Jun 15/89,
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que la persona sobre que ella
versa son ciertos los hechos que en ella se expresan.



Not. Act. Nr. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 20 personally
appeared before me a Notary Public in and for the
above mentioned county

to me known to be the person described in and
who executed the foregoing document and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (INDIVIDUAL)

United States of America
State of (ss)
County of

On this day of 20 personally
appeared before me a Notary Public in and for the
above mentioned county,

to me known to be the person described in and who
executed the foregoing document and who duly
acknowledged to me that executed same for the
uses and purposes therein expressed

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

~~United States of America~~ Switzerland
~~State of~~ State of Basle- (ss)
~~County of~~ City

On this 2nd day of March, 2001
personally Dr H -F Czekay and Dr W Spoden
came

to me known and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument who being by me
duly sworn did depose and say that he is the
Manager and Holder of they are Assistant
Production of F Hoffmann-La
Roche AG

the company named
within a Corporation organized and existing under
the laws of the State of Switzerland ~~United States of~~
~~of America~~, domiciled at the City of Basel, Switzerland
Country of

~~United States of America~~ and legally constituted for a
period of tenure not yet expired that the deponent is
authorized by said Company to confer this power of
attorney, that the seal affixed hereunto by the
deponent in the name and on behalf of said
Corporation is the corporate seal thereof; and that the
purpose for which this instrument is granted is
included within the corporate purposes of the
Company

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at Switzer-
land, City, ~~State of~~ of Basle under date of
15th day of June 1989 and hereby
certifies that under the laws of said State the
foregoing acknowledgment is sufficient proof that the
facts therein contained are true which he attests

H F Czekay



7

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1 Land Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2 ist unterschrieben von *Lie, in...*

B. B. B.

3 in seiner Eigenschaft als

4 sie ist versehen mit dem Stempel des (des)

Basel-Stadt

Res 4 ist

-7 März 2007

5 in Basel (Basle)

6 in

7 durch die Staatkanzlei des Kantons Basel-Stadt

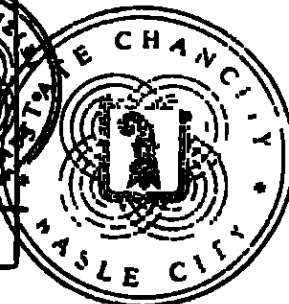
8 unter Nr

2725/3

9 Siegel/Stempel

10 Unterschrift

Heidi Fischer





FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

Expediente No		04003736	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones

un sobre q
información contiene

42
9

Solicitud Internacional No
PCT/EP 02/07931

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO IPC 7 C07D207/08 C07K5/027 A61K38/05 A61P35/00 Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC 7 C07D C07K A61K A61P Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-Internal, WPI Dato, CHEM ABS Dato		
C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	WO 01 18032 A (BASF AG, HAUPT ANDREAS (DE), KLING ANDREAS (DE), BARLOZZARI TERESA) 15 de Marzo de 2001 (2001-03-15) página 1-2	1-41
Y	MIYAZAKI K ET AL "SINTESIS Y ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE NUEVOS ANALOGOS DE DOLASTATINA 10" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN TOKIO, JP, vol 43, no 10, 1995, páginas 1706-1718, XP002064193 ISSN 0009-2363 página 1714	1-41
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados A documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular T documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional L documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) O' documento que se refiere a una revelación oral uso, exhibición u otros medios T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada T documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención X' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo Y' documento de relevancia particular la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica &' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 24 de Octubre de 2002		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 04/11/2002
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P B 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31 70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax. (+31 70) 340-3016		Funcionario autorizado Lauro, P

23
10

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP 02/07931

C (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
Y	PETTIT G R ET AL "AGENTES ANTINEOPLASICOS 365 PRUEBAS SAR DE DOLASTATINA 10" ANTI-CANCER DRUG DESIGN, BASINGSTOKE, GB, vol. 13, no 4, Junio de 1998 (1998-06), páginas 243-277, XP001041934 ISSN 0266-9536 página 275	1-41

**Solicitud Internacional No
PCT/EP 02/07931**

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 0118032 A	15-03-2001	US 6323315 B1	27-11-2001
		AU 7358700 A	10-04-2001
		WO 0118032 A2	15-03-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/07931

78
12

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D207/08 C07K5/027 A61K38/05 A61P35/00

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)

IPC 7 C07D C07K A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01 18032 A (BASF AG, HAUPT ANDREAS (DE), KLING ANDREAS (DE), BARLOZZARI TERESA) 15 March 2001 (2001-03-15) page 1-2	1-41
Y	MIYAZAKI K ET AL "SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACITVITY OF NOVEL DOLASTATIN 10 ANALOGS" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN TOKYO, JP, vol 43, no 10, 1995, pages 1706-1718, XP002064193 ISSN 0009-2363 page 1714	1-41
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in 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 document but published on or after the international filing date
L document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another 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
A⁺ document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 October 2002

Date of mailing of the international search report

04/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lauro, P

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	PETTIT G R ET AL "ANTINEOPLASTIC AGENTS 365 DOLASTATIN 10 SAR PROBES" ANTI-CANCER DRUG DESIGN, BASINGSTOKE, GB, vol 13, no 4, June 1998 (1998-06), pages 243-277, XP001041934 ISSN 0266-9536 page 275	1-41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/07931

14

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0118032	A	15-03-2001	US	6323315 B1	27-11-2001
			AU	7358700 A	10-04-2001
			WO	0118032 A2	15-03-2001

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Enero 30 de 2003 (30 01 2003)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 03/008378 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷
C07K 5/027 A61K 38/03 A61P 35/00

C07D 207/08,

(74) Agentes WITTE, Hubert 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (CH).

(21) Número de Solicitud Internacional

PCT/EP02/07931

(81) Estados Designados (nacionales) AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(22) Fecha de Registro Internacional

Julio 17 de 2002 (17.07.2002)

(25) Idioma de registro

Inglés

(84) Estados Designados (regionales) Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Idioma de Publicación

Inglés

(30) Información de Prioridad

01117410.9

Julio 19 de 2001 (19.07.2001)

EP

Publicado

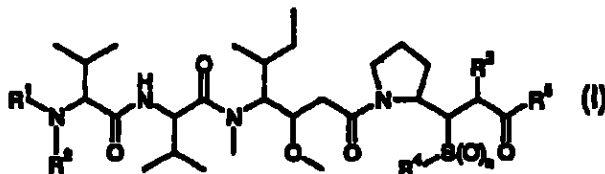
con reporte de búsqueda internacional

(71) Solicitante F. HOFFMANN-LA ROHCE AG [CH/CH] 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel (CH)

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT

(72) Inventores FUJII, Toshihiko 6-1-29-203 Kounandai Kounan Ward Yokohama-shi Kanagawa-Ken 234-0054 (JP). OKADA, Takehiro 4-17 17 102 Fujigatani Kugenuma-Fujigaya Fujisawa-shi Kanagawa-Ken, 252 0804 (JP). TANIGUCHI, Miki 2-24-8 Shonandai Fujisawa-shi Kanagawa-Ken 252-0804 (JP). WATANABE, Fumio Satoh Apartment 202, 356 Ueki Kamakura-shi Kanagawa-Ken 247-0073 (JP).

(54) Título "DERIVADOS DE DOLASTATINA 10"



(57) Resumen. La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I, con actividad anti-tumoral, en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y n son tal como se describen en la descripción y las reivindicaciones y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. La presente invención concierne también a la composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula (I), el uso de compuestos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos y procesos para la preparación de compuestos (I).

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 January 2003 (30 01.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/008378 A1

- (51) International Patent Classification⁷ C07D 207/08 (74) Agent WITTE, Hubert 124 Grenzacherstrasse
C07K 5/027 A61K 38/05 A61P 35/00 CH-4070 Basle (CH)
- (21) International Application Number⁷ PCT/EP02/07931 (81) Designated States (*national*) AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZW
- (22) International Filing Date 17 July 2002 (17.07.2002)
- (25) Filing Language English
- (26) Publication Language English
- (30) Priority Data 01117410.9 19 July 2001 (19.07.2001) EP (84) Designated States (*regional*) ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CL, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- (71) Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basel (CH)
- (72) Inventors FUJII Toshiko 6-1 29-203 Kounandai
Kounan Ward Yokohama-shi Kanagawa ken 234-0054
(JP) OKADA Takehiro 4-17 17 102, Fujigatani, Ku
genuma Fujigawa Fujisawa-shi Kanagawa-ken 252-0804
(JP) TANIGUCHI, Mikio 2-24-8 Shonandai Fuji
sawa-shi Kanagawa ken 252-0804 (JP) WATANABE,
Fumio Saitoh Apartment 202 356 Ueki Kamakura shi
Kanagawa-ken 247-0073 (JP)

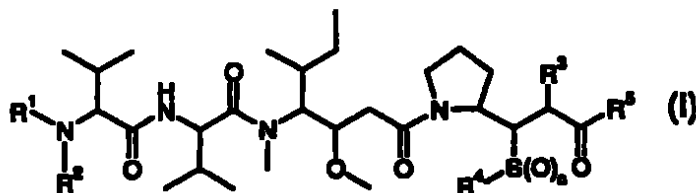
Published

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

WO 03/008378 A1

(54) Title DOLASTATIN 10 DERIVATIVES



process for the preparation of compounds (I).

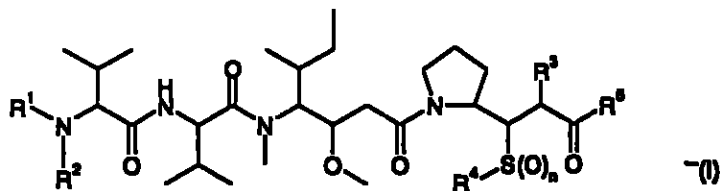
(57) Abstract The present invention relates to new compounds of formula I having an anti-tumor activity wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵ and n are as defined in the description and the claims and pharmaceutical acceptable salts thereof. The present invention concerns also pharmaceutical composition comprising compounds of formula (I), the use of compounds of formula (I) for the preparation of medicaments and

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL CON SU TRADUCCION**

24
18

Reivindicaciones

1 Un compuesto de la fórmula (I),



en donde

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o

5 (C₁-C₄)-alquilo,

R⁴ es hidrógeno,

alquilo sustituido opcionalmente con uno a tres susti-
tuyentes seleccionados del grupo consistente en
hidroxilo, alcóxilo, amino, mono- o di-alquilamino,

10 carboxilo, alcóxicarbonilo, carbamoiloxilo,
alquilcarboniloxilo, carbamoilo, o halógeno,

alquenilo,

alquinilo,

(C₃-C₇)-cicloalquilo,

15 arilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustit-
uyentes seleccionados del grupo consistente en halóge-
no, alcóxicarbonilo, carbamoilo, sulfamoilo, alquil-carboniloxilo,

ciano, mono- o di-alquilamino, alquilo, alcóxilo, fe-
nilo, fenoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxil ,

20 tioalquilo, hidroxilo, alquilcarbonil-amino, heteroci-
clilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino o bencilo,

aralquilo con el grupo arilo sustituido opcionalmente
con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo
consistente en halógeno, alcóxicarbonilo, sulfamoíl ,

25 alquilcarboniloxilo, ciano, mono- o di-alquil-amino,

- alquilo, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometil ,
trifluoro-metoxilo, tioalquilo, hidroxilo, alquilcar-
bonilamino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-
dioxolilo, amino o bencilo, o
- 5 heterociclilalquilo,
- R³ es (C₁-C₆)-alquilamino,
hidroxilo,
(C₃-C₇)-cicloalquilamino sustituido opcionalmente por
fenilo o bencilo,
- 10 arilamino,
aralquilamino con (C₁-C₄)-alquileo y el grupo arilo
sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes
seleccionados del grupo consistente en halógeno, al-
coxicarbonilo, sulfamilo, alquilcarboniloxilo, carbamoiloxilo, ciano,
- 15 mono- o di-alquilamino, alquilo, alcoxilo, fenilo, fe-
noxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquí-
lo, hidroxilo, alquilcarbonil-amino, heterociclil ,
1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino o bencilo,
(C₁-C₄)-alcoxilo,
- 20 benzhidrazino,
heterociclilo sustituido opcionalmente con uno a
tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente
en bencilo, benzhidrilo, alquilo, hidroxilo, alcoxil ,
alquilcarbamoiloxilo, amino, mono- o di-alquilamino,
- 25 acilamino, alcoxycarbonilamino, fenilo o halógeno;
heterociclilamino,
heterocicloalquilamino con el grupo heterociclilo sus-
tituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes se-

23
20

leccionados del grupo consistente en bencilo, benz-
hidrilo, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarbamo-
loxilo, amino, dialquilamino, acilamino, alcoxicarbo-
nilamino o halógeno,

5 aralquilloxilo y aralquilo ambos sustituidos opcio-
nalmente con uno a tres sustituyentes del grupo c n-
sistente en halógeno, alcoxicarbonilo, sulfamóilo, al-
quilcarboniloxilo, ciano, mono- o di-alquilamino, al-
quilo, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometil ,
10 trifluorometoxilo, tioalquilo, hidroxilo, alquilcarbo-
nilamino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolil ,
amino, aminosulfonilo o bencilo,

y

n es un número entero de 0, 1 ó 2;

15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

2 Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R¹ es (C₁-
C₄)-alquilo

3 Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 en donde R¹ es
metilo

20 4 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R²
es (C₁-C₄)-alquilo

5 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R²
es metilo

6 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R³
25 es hidrógeno o metilo

7 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R⁴
es hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente con uno a
tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en

hidroxilo, amino, mono- o di- alquilamino, carbamilo, carbamiloaloxilo, acetoxilo o carboxilo, alquenilo, aquinilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, arilo

sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxil ,

5 hidroxilo, halógeno, amino, mono- o di-alquilamino, tioalquilo o alquilcarbonilamino, aralquilo con el grupo arilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxil , hidroxilo, halógeno, amino, mono- o di-alquilamino,

10 tioalquilo, o heterociclilalquilo

8 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 7 en donde R⁴ es fenilo, metilo, t-butilo, 4-tButilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-aminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, ZHNCH₂CH₂-, 4-metiltio-fenilo, ciclohexilo, 2-, 3-, ó 4-hidroxifenilo, 4-acetoaminofenilo, 4-fluorofenilo, etilo, 1-propilo, bencilo, 2-acetoetilo, 2-diethylcarbamiloetilo, feniletilo, alilo, n-pentilo, 2-naftilo, 4-fluoro-bencilo, 2-furilmetilo o 2-hidroxi-etilo

15

9 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 8 en donde R⁵ es (C₁-C₆)-alquilamino,

20 hidroxilo,

(C₃-C₇)-cicloalquilamino sustituido opcionalmente por fenilo o bencilo,

arilamino,

aralquilamino con (C₁-C₄)-alquileo y el grupo aril

25 sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en H₂NSO₂-, hidroxilo, alquilo, bencilo, alcoxilo, carbamiloaloxilo o heterociclilo,

(C₁-C₄)-alcoxilo;

28
22

benzhidrazino,

heterocicclilo sustituido opcionalmente por bencilo o
benzhidrilo,

heterocicclilamino,

5 heterocicloalquilamino con el grupo heterocicclilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo, hidroxilo, alcóxilo, alquilcarbamoiloxilo, amino, dialquilamino, acilamino, alcóxicarbonilamino o halógeno, o

10 aralquilo y aralquilo ambos sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes del grupo consistente de halógeno, alcóxicarbonilo, sulfamoilo, alquilcarboniloxil, ciano, mono- o di-alquilamino, alquilo, alcóxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo, hidroxilo, alquilcarbonilamino, heterocicclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino, aminosulfonilo o bencilo

10 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 9 en donde R⁵ es feniletilamino, feniletoxilo; benciloxilo; 2-naftilmetilamino, bencilpiperazino, 1,2,3,4-tetrahidr -

20 isoquinolino, t-butoxilo, hidroxilo, 4-H₂NSO₂-fenil-CH₂CH₂, 2-, 3- o 4-hidroxifeniletilamino; N-bencilfenetilamino; 4-t-butilbencilamino, bencilamino, N-metilfenetil-amino, 2-, 3- o 4-hidroxifenetil-N-metilamino, 4-benzhidrilpiperazino, 2-fenilciclopropilamino, tieniletilamino, 2-piridiletilamino, 5-etilpirazol, 4,3-dimetoxifeniletil-amino, bencil-hidrazino; benzotiazol-2-ilmetil-amino, 2-piridin-4-il-amino; 3,4-dimetoxi-fenil-etil-metil-amino, , bezotiazol-2-ilmetil-amino; 2-piridin-3-il-etil-amino, piridin-4-ilmetil-amino; tiazol-2-ilamino; naftalen-

26
23

2-ilamino, 4-cloro-fenil-etilamino, 4-metoxi-fenil-etil-amino, 4-(1,2,3)tiadiazol-4-il-bencilamino; 2-ciclohexil-amino o 1-bencil-piperidin-4-ilamino

11 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 10 en donde n
5 es el número entero 0

12 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R¹
y R² son metilo, R³ es hidrógeno y n es el número entero 0

13 Un compuesto de la reivindicación 12 seleccionado del
grupo consistente en

10 a) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetil-
carbamoil-1-fenilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-
metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-
butiramida,

b) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-
15 2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-
metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-
butiramida,

c) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-(S)-terc-butilsulfanil-
2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-
20 butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-
metil-butiramida,

d) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-[1-(4-terc-butil-fenil-
sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il]-2-
metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil]-2-
25 dimetilamino-3-metil-butiramida,

e) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-[1-(4-metoxi-
fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il]-4-
oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil]-2-dimetilamin -

25
24

3-metil-butiramida,

f) éster fenetílico del ácido 3-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-

5 metilsulfanil-propionico,

g) éster bencílico del ácido 3-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilsulfanil-propionico,

10 h) N-(1-{[1-sec-Butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilsulfanil-2-[(naftalen-2-ilmetil)-carbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetil-amino-3-metil-butiramida,

15 i) N-{1-[(4-{2-[1-(2-Amino-etilsulfanil)-2-fenetil-carbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamin - 3-metil-butiramida,

20 j) N-{1-[(4-{2-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-1-metil-sulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

25 k) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-1-metilsulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

l) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-dimetilamino-etil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-

dimetilamino-3-metil-butiramida,

m) éster bencílico del ácido (2-{1-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilcarbamoil-etilsulfanil}-etil)-carbámico,

n) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-(4-metil-sulfanil-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

o) N-[1-[(1-sec-Butil-4-[2-(1-ciclohexilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

p) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(S)-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

q) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(R)-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

r) N-{1-[(4-{2-[1-(4-Acetilamino-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

s) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-fluoro-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-

dimetilamino-3-metil-butiramida,

t) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-(R)-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoksi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

u) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoksi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

v) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-isopropilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoksi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

w) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoksi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

x) N-[1-({4-[2-(1-Bencilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butyl-2-metoksi-4-oxo-butyl}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

y) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoksi-4-oxo-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

z) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(3-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoksi-4-oxo-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-

30
27

dimetilamino-3-metil-butiramida,

aa) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxí-etil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-

5 dimetilamino-3-metil-butiramida,

bb) éster 2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilcarbamoil-etil-sulfanil}-etilico del ácido acético,

10 cc) éster terc-butílico del ácido 3-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilsulfanil-propionico,

dd) N-(1-{[1-sec-Butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilsulfanil-2-[2-(4-sulfamoil-fenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ee) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxí-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ff) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[2-(metil-fenetil-carbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-

25 dimetilamino-3-metil-butiramida,

gg) N-{1-[(4-{2-[3-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-1-metilsulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il)-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-

dimetilamino-3-metil-butiramida,

hh) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-(3-hidroxi-fenil)-
etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-
metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-

5 dimetilamino-3-metil-butiramida,

ii) N-(1-([4-{2-[2-(Bencil-fenetil-carbamoil)-1-metil-
sulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butyl-2-metoxi-4-ox -
butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-
metil-butiramida,

10 jj) N-(1-([1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-
2-(2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-
oxo-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-
3-metil-butiramida,

kk) N-(1-([1-sec-Butil-4-{2-[2-(4-terc-butyl-bencil-
15 carbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-
4-oxo-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-
dimetilamino-3-metil-butiramida,

ll) N-(1-([4-[2-(2-Bencilcarbamoil-1-metilsulfanil-
etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl]-
20 metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-
butiramida,

mm) N-(1-([1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-
fenetilcarbamoil-1-fenetilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-
butyl)-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-
25 metil-butiramida,

nn) N-(1-([4-[2-(1-Alilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-
etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl]-
metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-

32
29

butiramida,

oo) N-{1-[(4-{2-[2-(N'-Bencil-hidrazinocarbonil)-1-
metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butyl-2-metoksi-
4-oxo-butyl)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil}-2-dimetil-
5 amino-3-metil-butiramida,

pp) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-
2-(2-piridin-4-il-etilcarbamoyl)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-
oxo-butyl)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil}-2-dimetilamin -
3-metil-butiramida,

10 qq) N-(1-{[4-(2-{2-[(Benzotiazol-2-ilmetil)-
carbamoyl]-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-
butyl-2-metoksi-4-oxo-butyl)-metil-carbamoyl]-2-metil-
propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

rr) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-
15 2-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoyl)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-
oxo-butyl)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil}-2-dimetilamin -
3-metil-butiramida,

ss) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-
2-(2-piridin-3-il-etilcarbamoyl)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-
20 oxo-butyl)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil}-2-dimetilamin -
3-metil-butiramida,

tt) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-
2-(2-piridin-2-il-etilcarbamoyl)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-
oxo-butyl)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-
25 3-metil-butiramida,

uu) N-(1-{[1-sec-Butyl-2-metoksi-4-(2-{1-metilsulfanil-
2-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoyl]-etil]-pirrolidin-1-il}-4-
oxo-butyl)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-

3-metil-butiramida,

vv) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3H-imidazol-4-il)-
etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-
metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-

5 dimetilamino-3-metil-butiramida,

ww) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-
2-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-
butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-
metil-butiramida,

10 xx) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-
2-(naftalen-2-ilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-
butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-
metil-butiramida,

yy) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(2-ciclohexilcarbamoil-1-
15 metilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-
metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-
butiramida,

zz) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(2-{2-(3,4-dimetoxi-
fenil)-etil]-metil-carbamoil}-1-metilsulfanil-etil)-
20 pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil)-2-
metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

aaa) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3,4-dimetoxi-
fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-
11)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-
25 2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

bbb) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-
etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-
metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-

dimetilamino-3-metil-butiramida,

ccc) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoksi-4-oxo-4-[2-(1-pentil-sulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ddd) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-(naftalen-2-ilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamin - 3-metil-butiramida,

eee) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-fluoro-bencil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoksi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

fff) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(furan-2-ilmetil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoksi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ggg) N-(1-{[1-sec-Butil-2-metoksi-4-(2-{2-[2-(4-metoksi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

hhh) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida, y

iii) N-{1-[(4-{2-[2-(1-Bencil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoksi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-

dimetilamino-3-metil-butiramida
jjj) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
kkk) N-{1-[(4-{2-[2-(1-Bencil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida
lll) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-terc-butilsulfanil-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
mmm) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-terc-butilsulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
nnn) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-terc-butilsulfanil-2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
ooo) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-dimetilcarbamoilmetil-sulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
ppp) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{dimetilcarbamoilmetil-sulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
qqq) Etil ester del ácido 2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilcarbamoil-etilsulfanil}-etil-carbámico

14 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R¹ y R² son metilo, R³ es hidrógeno y n es el número entero 1

15 Un compuesto de la reivindicación 14 que es N-[1-({1-
5 sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfinil-2-fenetilcarbamoil-etil)-
pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-
metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

16 Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R¹ y R² son metilo, R³ es hidrógeno y n es el número entero 2

10 17 Un compuesto de la reivindicación 16 que es N-[1-({1-
sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfonil-2-fenetilcarbamoil-etil)-
pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-
metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

18 Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R¹ es
15 metilo, R² y R³ son hidrógeno y n es el número entero 0

19 Un compuesto de la reivindicación 18, seleccionad s
del grupo consistente en,

a) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-fenetil-
carbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-
20 metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-
butiramida,

b) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetil-
carbamoil-1-fenilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-
metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-
25 butiramida,

c) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-
fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-
butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-

37
34

metilamino-butiramida,

d) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,

e) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-isopropilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metil-amino-butiramida, y

f) N-{1-[1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-{2-[2-fenetil-carbamoil-1-(2-metil-propano-2-sulfonil)-etil]-pirrolidin-1-il}-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-3-metil-2-metilamino-butiramida

g) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxifenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-3-metil-2-metilamino-butiramida,

h) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-terc-butilsulfanil-2-[2-(3-hidroxifenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-3-metil-2-metilamino-butiramida,

20 Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R¹ es metilo, R² y R³ son hidrógeno y n es el número entero 2

21 Un compuesto de la reivindicación 20, seleccionad s del grupo consistente en,

a) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etanosulfonil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metil-amino-butiramida,

b) N-[1-({4-[2-(1-Benzenesulfonil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,

c) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfonil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-ox -butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-

38
35

metilamino-butiramida, y

d) N-[1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-{2-[2-fenetil-carbamoyl-1-(propano-2-sulfonyl)-etil]-pirrolidin-1-il}-butil)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil]-3-metil-2-metil-

5 amino-butiramida

22 Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R¹ y R³ son metilo y R² es hidrógeno y n es el número entero 0

23 Un compuesto de la reivindicación 22, seleccionados del grupo consistente en,

10 a) N-[1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoyl-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil]-2-metilamino-3-metil-butiramida, y

15 b) N-[1-[(1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoyl-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil]-2-metilamino-3-metil-butiramida

24 Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R¹, R² y R³ son metilo y n es el número entero 0

20 25 Un compuesto de la reivindicación 24, seleccionados del grupo consistente en,

a) N-[1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoyl-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-

25 butiramida,

b) N-[1-[(1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoyl-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-

metil-butiramida,

c) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-etil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il})-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-
5 dimetilamino-3-metil-butiramida,

d) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il})-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-
dimetilamino-3-metil-butiramida,

10 e) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(3-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il})-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-
dimetilamino-3-metil-butiramida,

f) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il})-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-
15 dimetilamino-3-metil-butiramida,

g) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-t-butilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-
20 dimetilamino-3-metil-butiramida,

h) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-t-butilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-
25 dimetilamino-3-metil-butiramida,

i) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-t-butilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-

dimetilamino-3-metil-butiramida,

j) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

k) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida, y

l) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

m) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-pentilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

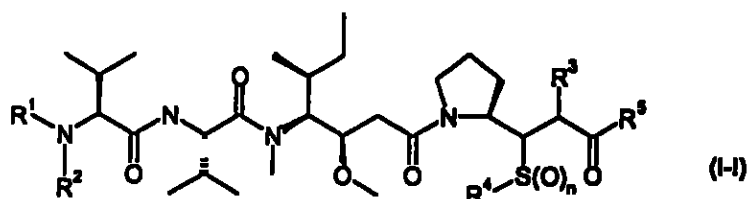
n) N-[1-({[1-sec-Butil-4-[2-(2-{[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-metil-carbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

o) N-[1-({[1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-{[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-metil-carbamoil}-propil)-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

p) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-etilsulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

q) Fenil-ester del ácido 3-(2-{3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-metil-3-metilsulfanil-propionilamino}-etil)-etil-carbámico

26 Un compuesto de la reivindicación 1 con la fórmula (I-I),



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n se definen de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 25,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

27 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y un vehículo farmacéuticamente aceptable

28 La composición farmacéutica de la reivindicación 27 que es apropiada para la administración oral o parenteral

29 El uso de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para la preparación de medicamentos

30 El uso de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para la preparación de medicamentos para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares

31 El uso de un compuesto tal como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-26 para la preparación de medicamentos para el tratamiento de cáncer

32 Un método para tratar un trastorno proliferativo celular que comprende la administración a un paciente en necesidad de la misma de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26

33 El método de la reivindicación 32 en donde el trastorno proliferativo celular es cáncer

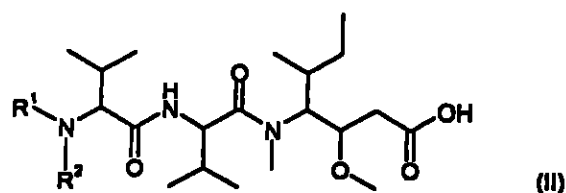
42
39

34 El método de la reivindicación 32 en donde el cáncer es un tumor sólido

35 El método de la reivindicación 32 en donde el cáncer es cáncer colorectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer cervical y cáncer de vejiga

36 Un proceso para la preparación de compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 comprendiendo

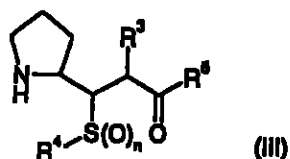
la condensación de un ácido de la fórmula (II),



en donde R¹ y R² son tal como se definen en las

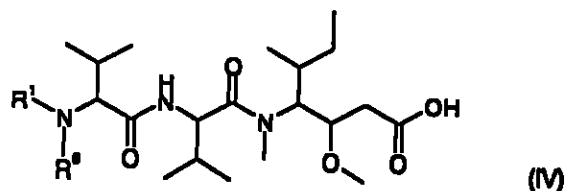
reivindicaciones 1 a 26

con un compuesto de fórmula (III),



en donde R³, R⁴, R⁵ y n son tal como se definen en las reivindicaciones 1 a 26

37 Un proceso para la preparación de compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 comprendiendo la condensación de un ácido de la fórmula (IV),

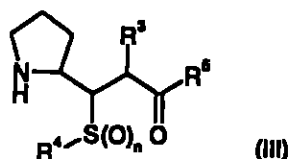


en donde

R¹ es hidrógeno o (C₁-C₄)-alquilo, y

R² es un grupo protector,

con un compuesto de la fórmula (III),

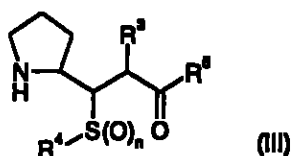


43
40

en donde R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se definen en la reivindicación 36,

en presencia de un agente de condensación, seguido opcionalmente de la eliminación de un grupo(s) protector(es) y/o formación de sales farmacéuticamente aceptables.

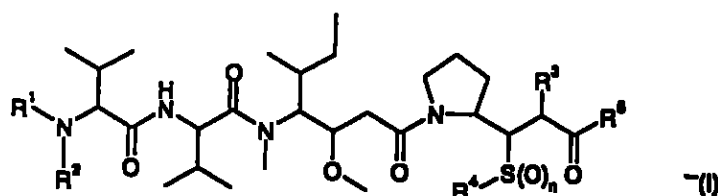
38 Compuestos de la fórmula (III),



en donde R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se definen en la reivindicación 36

39 Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usarlos en terapia

40 Un compuesto de la fórmula (I),



en donde

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o (C₁-C₄)-alquilo,

R^4 es hidrógeno,

alquilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, alcoxilo, amino, mono- o di-alquilamino, carboxilo, alcoxycarbonilo, carbamoilo, alquilcarboniloxilo o halógeno,

alquenilo,

alquinilo,

(C₃-C₇)-cicloalquilo,

arilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcóxicarbonilo, sulfamóilo, alquíl-carboníloxilo, ciano, mono- o di-alquíl-amino, alquilo, alcóxilo, fenilo, fenóxilo, trifluorometilo, trifluorometóxilo, tioalquilo, hidróxilo, alquílcarboníl-amino, heterocíclico, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino o bencilo, aralquilo con el grupo arilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcóxicarbonilo, sulfamóilo, alquílcarboníloxilo, ciano, mono- o di-alquíl-amino, alquilo, alcóxilo, fenilo, fenóxilo, trifluorometilo, trifluoro-metóxilo, tioalquilo, hidróxilo, alquílcarbonílamino, heterocíclico, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino o bencilo, o heterocíclicílalquilo,

R³ es (C₁-C₆)-alquíl-amino, hidróxilo, (C₃-C₇)-cicloalquíl-amino sustituido opcionalmente por fenilo o bencilo, aril-amino, aralquíl-amino con (C₁-C₄)-alquíl-eno y el grupo arilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcóxicarbonilo, sulfamóilo, alquílcarboníloxilo, ciano, mono- o di-alquíl-amino, alquilo, alcóxilo, fenilo, fenóxilo, trifluorometilo, trifluorometóxilo, tioalquilo, hidróxilo, alquílcarboníl-amino, heterocíclico, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino o bencilo, (C₁-C₄)-alcóxilo, benzhidrazino,

48
42

heterociclilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en bencilo, benzhidrilo, alquilo, hidroxilo, alcoxil, alquilcarbamoiloxilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, alcoxicarbonilamino, fenilo o halógeno; heterocicililamino,

heterocicloalquilamino con el grupo heterociclilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en bencilo, benzhidrilo, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarbamoiloxilo, amino, dialquilamino, acilamino, alcoxicarbonilamino o halógeno,

aralquilloxilo y aralquilo ambos sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes del grupo consistente en halógeno, alcoxicarbonilo, sulfamoilo, alquilcarboniloxilo, ciano, mono- o di-alquilamino, alquilo, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo, hidroxilo, alquilcarbonilamino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolil, amino, aminosulfonilo o bencilo,

y

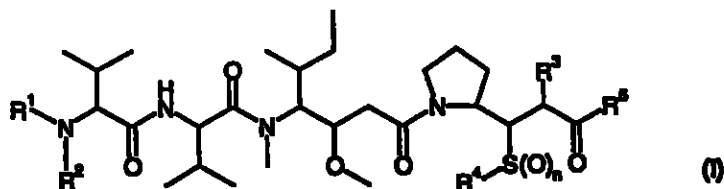
n es un número entero de 0, 1 ó 2,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

41 Los nuevos compuestos, nuevas composiciones farmacéuticas, procesos y métodos así como el uso de tales compuestos sustancialmente tal como se describen aquí con anterioridad

Claims

1 A compound of the formula (I),



wherein

5 R¹, R² and R³ are each independently hydrogen or (C₁-C₄)-alkyl,

R⁴ is hydrogen,
alkyl optionally substituted with one to three substituents selected from
the group consisting of hydroxy, alkoxy, amino, mono- or di-alkylamino,
carboxy, alkoxycarbonyl, carbamoyloxy, alkylcarbonyloxy, carbamoyl or
10 halogen,

alkenyl,

alkynyl,

(C₃-C₇)-cycloalkyl,

15 aryl optionally substituted with one to three substituents selected from
the group consisting of halogen, alkoxycarbonyl, carbamoyl, sulfamoyl,
alkylcarbonyloxy, cyano, mono- or di-alkylamino, alkyl, alkoxy, phenyl,
phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkylthio, hydroxy,
alkylcarbonylamino, heterocyclyl, 1,3-dioxolyl, 1,4-dioxolyl, amino or
benzyl,

20 aralkyl with the aryl group optionally substituted with one to three
substituents selected from the group consisting of halogen,
alkoxycarbonyl, sulfamoyl, alkylcarbonyloxy, cyano, mono- or di-alkyl-
amino, alkyl, alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoro-
methoxy, alkylthio, hydroxy, alkylcarbonylamino, heterocyclyl, 1,3-
25 dioxolyl, 1,4-dioxolyl, amino or benzyl, or

heterocyclylalkyl,

R⁵ is (C₁-C₆)-alkylamino,

44

hydroxy;

(C₃-C₇)-cycloalkylamino optionally substituted by phenyl or benzyl,
arylamino,

5 aralkylamino having (C₁-C₄)-alkylene and the aryl group optionally
substituted with one to three substituents selected from the group
consisting of halogen, alkoxycarbonyl, sulfamoyl, alkylcarbonyloxy,
carbamoyloxy, cyano, mono- or di-alkylamino, alkyl, alkoxy, phenyl,
phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkylthio, hydroxy,
10 alkylcarbonylamino, heterocyclyl, 1,3-dioxolyl, 1,4-dioxolyl, ammo or
benzyl,

(C₁-C₄)-alkoxy;

benzhydrazino,

15 heterocyclyl optionally substituted with one to three substituents
selected from the group consisting of benzyl, benzhydryl, alkyl, hydroxy,
alkoxy, alkylcarbamoyloxy, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino,
alkoxycarbonylamino, phenyl or halogen,

heterocyclylamino,

20 heterocycloalkylamino with the heterocyclyl group optionally substituted
with one to three substituents selected from the group consisting of
benzyl, benzhydryl, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkylcarbamoyloxy, amino,
dialkylamino, acylamino, alkoxycarbonylamino or halogen,

25 aralkyloxy and aralkyl both optionally substituted with one to three
substituents from the group consisting of halogen, alkoxycarbonyl,
sulfamoyl, alkylcarbonyloxy, cyano, mono- or di-alkylamino, alkyl,
alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkylthio,
hydroxy, alkylcarbonylamino, heterocyclyl, 1,3-dioxolyl, 1,4-dioxolyl,
amino, aminosulfonyl or benzyl,

and

n is an integer of 0, 1 or 2,

30 and pharmaceutical acceptable salts thereof.

45

- 2 A compound of claim 1 wherein R^1 is (C₁-C₄)-alkyl.
- 3 A compound of claim 1 or 2 wherein R^1 is methyl.
- 5
- 4 A compound of claims 1 to 3 wherein R^2 is (C₁-C₄)-alkyl.
- 5 A compound of claims 1 to 4 wherein R^2 is methyl.
- 10 6 A compound of claims 1 to 5 wherein R^3 is hydrogen or methyl.
- 7 A compound of claims 1 to 6 wherein R^4 is hydrogen, alkyl optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of hydroxy, amino, mono- or di-alkylamino, carbamoyl, carbamoyloxy, acetoxy or carboxy;alkenyl, 15 alkynyl, (C₃-C₇)-cycloalkyl, aryl optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, hydroxy, halogen, amino, mono- or di-alkylamino, alkylthio or alkylcarbonylamino, aralkyl with the aryl group optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of alkyl, alkoxy, hydroxy, halogen, amino, mono- or di-alkylamino, or alkylthio, or 20 heterocyclalkyl
- 8 A compound of claims 1 to 7 wherein R^4 is phenyl, methyl, t-butyl, 4-tButylphenyl, 4-methoxyphenyl, 2-aminoethyl, 2-dimethylaminoethyl, ZHNCH₂CH₂-, 4-methylthiophenyl, cyclohexyl, 2-, 3-, or 4-hydroxyphenyl, 4-acetoaminophenyl, 4- 25 fluorophenyl, ethyl, 1-propyl, benzyl, 2-acetoxyethyl, 2-diethylcarbamoyloxyethyl, phenylethyl, allyl, n-pentyl, 2-naphtyl, 4-fluorobenzyl, 2-furylmethyl or 2-hydroxyethyl
- 9 A compound of claims 1 to 8 wherein

49
46

- R^5 is (C₁-C₆)-alkylamino,
hydroxy,
(C₃-C₇)-cycloalkylamino optionally substituted by phenyl or benzyl,
arylamino,
- 5 aralkylamino having (C₁-C₄)-alkylene and the aryl group optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of H₂NSO₂-, hydroxy, alkyl, benzyl, alkoxy, carbamoyloxy or heterocyclyl,
- (C₁-C₄)-alkoxy,
benzhydrazino,
- 10 heterocyclyl optionally substituted by benzyl or benzhydryl,
heterocyclylamino,
heterocycloalkylamino with the heterocyclyl group optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of alkyl, hydroxy, alkoxy, alkylcarbamoyloxy, amino, dialkylamino, acylamino, alkoxycarbonylamino or halogen, or
- 15 aralkyloxy and aralkyl both optionally substituted with one to three substituents from the group consisting of halogen, alkoxycarbonyl, sulfamoyl, alkylcarbamoyloxy, cyano, mono- or di-alkylamino, alkyl, alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkylthio, hydroxy, alkylcarbamoylamino, heterocyclyl, 1,3-dioxolyl, 1,4-dioxolyl, amino, aminosulfonyl or benzyl
- 20
- 10 A compound of claims 1 to 9 wherein R^5 is phenylethylamino, phenylethoxy; benzyloxy; 2-naphthylmethylamino, benzylpiperazino, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolino, t-butoxy; hydroxy; 4-H₂NSO₂PhCH₂CH₂, 2-, 3- or 4-hydroxyphenylethylamino, N-benzylphenethylamino, 4-t-butylbenzylamino, benzylamino; N-methylphenethylamino, 2-
- 25 , 3- or 4-hydroxyphenylethyl-N-methylamino, 4-benzhydriypiperazino, 2-phenylcyclopropylamino, thienylethylamino, 2-pyridylethylamino, 5-ethylpyrazol, 4,3-dimethoxyphenylethylamino, benzylhydrazino, benzothiazol-2-ylmethyl-amino; 2-pyridin-4-yl-amino, 3,4-dimethoxy-phenyl-ethyl-methyl-amino, , bezothiazol-2-ylmethyl-amino, 2-pyridin-3-yl-ethylamino, pyridin-4-ylmethyl-amino, thiazol-2-ylamino,
- 30 naphthalen-2-ylamino, 4-chloro-phenyl-ethylamino, 4-methoxy-phenyl-ethylamino, 4-(1,2,3)thiadiazol-4-yl-benzylamino, 2-cyclohexylamino or 1-benzyl-piperidin-4-ylamino

11 A compound of claims 1 to 10 wherein n is an integer of 0

12 A compound of claims 1 to 10 wherein R¹ and R² are methyl, R³ is hydrogen
5 and n is an integer of 0

13 A compound of claim 12 selected from the group consisting of

a) N-[1-({1-sec-Butyl-2-methoxy-4-oxo-4-[2-(2-phenethylcarbamoyl-1-phenylsulfanyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-butyl}-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

10 b) N-[1-({1-sec-Butyl-2-methoxy-4-[2-(1-methylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-butyl}-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

c) N-[1-({1-sec-Butyl-4-[2-(1-(S)-tert-butylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl}-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-
15 dimethylamino-3-methyl-butyramide,

d) N-[1-[(1-sec-Butyl-4-[2-[1-(4-tert-butyl-phenylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

e) N-[1-[(1-sec-Butyl-2-methoxy-4-[2-[1-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
20

f) 3-[1-(4-{{2-(2-Dimethylamino-3-methyl-butyrylamino)-3-methyl-butyryl}-methyl-amino}-3-methoxy-5-methyl-heptanoyl)-pyrrolidin-2-yl]-3-methylsulfanyl-propionic acid phenethyl ester,

25 g) 3-[1-(4-{{2-(2-Dimethylamino-3-methyl-butyrylamino)-3-methyl-butyryl}-methyl-amino}-3-methoxy-5-methyl-heptanoyl)-pyrrolidin-2-yl]-3-methylsulfanyl-propionic acid benzyl ester,

h) N-(1-{{1-sec-Butyl-2-methoxy-4-(2-[1-methylsulfanyl-2-[(naphthalen-2-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl]-pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-butyl}-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
30

- 1) N-{1-[(4-{2-[1-(2-Amino-ethylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-1-sec-butyl-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- 5 j) N-{1-[(4-{2-[3-(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-1-methylsulfanyl-3-oxo-propyl]-pyrrolidin-1-yl}-1-sec-butyl-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- k) N-{1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[3-(3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl)-1-methylsulfanyl-3-oxo-propyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- 10 l) N-{1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[1-(2-dimethylamino-ethylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- m) (2-{1-[1-(4-{[2-(2-Dimethylamino-3-methyl-butyrylamino)-3-methyl-butyryl]-methyl-amino}-3-methoxy-5-methyl-heptanoyl)-pyrrolidin-2-yl]-2-phenethylcarbamoyl-ethylsulfanyl)-ethyl)-carbamic acid benzyl ester,
- 15 n) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-methoxy-4-{2-[1-(4-methylsulfanyl-phenylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- o) N-{1-[(1-sec-Butyl-4-{2-(1-cyclohexylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- 20 p) N-{1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[1-(S)-(4-hydroxy-phenylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- q) N-{1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[1-(R)-(4-hydroxy-phenylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- 25 r) N-{1-[(4-{2-[1-(4-Acetylamino-phenylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-1-sec-butyl-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- 30

- s) N-{1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[1-(4-fluoro-phenylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- t) N-[1-[(1-sec-Butyl-4-[2-(1-(R)-tert-butylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- u) N-[1-[(1-sec-Butyl-4-[2-(1-ethylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- 10 v) N-[1-[(1-sec-Butyl-4-[2-(1-isopropylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- w) N-[1-[(1-sec-Butyl-4-[2-(1-tert-butylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- 15 x) N-[1-[(4-[2-(1-Benzylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-1-sec-butyl-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- y) N-[1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[1-(2-hydroxy-phenylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- 20 z) N-[1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[1-(3-hydroxy-phenylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- 25 aa) N-[1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[1-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- bb) Acetic acid 2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimethylamino-3-methyl-butyrylamino)-3-methyl-butyryl]-methyl-amino}-3-methoxy-5-methyl-heptanoyl)-pyrrolidin-2-yl]-2-phenethylcarbamoyl-ethylsulfanyl}-ethyl ester,
- 30

cc) 3-[1-(4-[[2-(2-Dimethylamino-3-methyl-butyrylamino)-3-methyl-butyryl]-methyl-amino]-3-methoxy-5-methyl-heptanoyl)-pyrrolidin-2-yl]-3-methylsulfanyl-propionic acid tert-butyl ester,

dd) 3-[1-(4-[[2-(2-Dimethylamino-3-methyl-butyrylamino)-3-methyl-butyryl]-methyl-amino]-3-methoxy-5-methyl-heptanoyl)-pyrrolidin-2-yl]-3-methylsulfanyl-propionic acid,

ee) N-(1-[[1-sec-Butyl-2-methoxy-4-(2-[1-methylsulfanyl-2-[2-(4-sulfamoyl-phenyl)-ethylcarbamoyl]-ethyl]-pyrrolidin-1-yl)-4-oxo-butyl]-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

ff) N-(1-[[1-sec-Butyl-4-(2-[2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl)-2-methoxy-4-oxo-butyl]-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

gg) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-methoxy-4-{2-[2-(methyl-phenethyl-carbamoyl)-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

hh) N-{1-[(4-{2-[3-(4-Benzhydryl-piperazin-1-yl)-1-methylsulfanyl-3-oxo-propyl]-pyrrolidin-1-yl}-1-sec-butyl-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

ii) N-(1-[[1-sec-Butyl-4-(2-[2-[2-(2-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl)-2-methoxy-4-oxo-butyl]-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

jj) N-(1-[[1-sec-Butyl-4-(2-[2-[2-(3-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl)-2-methoxy-4-oxo-butyl]-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

kk) N-{1-[(4-{2-[2-(Benzyl-phenethyl-carbamoyl)-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-1-sec-butyl-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

ll) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-methoxy-4-{2-[1-methylsulfanyl-2-(2-phenyl-cyclopropylcarbamoyl)-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

mm) N-{1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[2-(4-tert-butyl-benzylcarbamoyl)-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

nn) N-{1-[(4-{2-(2-Benzylcarbamoyl-1-methylsulfanyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl}-1-sec-butyl-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

oo) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-methoxy-4-oxo-4-{2-(2-phenethylcarbamoyl-1-phenethylsulfanyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl}-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

pp) N-{1-[(4-{2-(1-Allylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl}-1-sec-butyl-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide

qq) N-{1-[(4-{2-[2-(N'-Benzyl-hydrazinocarbonyl)-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-1-sec-butyl-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

rr) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-methoxy-4-{2-[1-methylsulfanyl-2-(2-pyridin-4-yl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

ss) N-{1-[(4-{2-[2-[(Benzothiazol-2-yl)methyl]-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-1-sec-butyl-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

tt) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-methoxy-4-{2-[1-methylsulfanyl-2-(2-thiophen-2-yl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

uu) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-methoxy-4-{2-[1-methylsulfanyl-2-(2-pyridin-3-yl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

vv) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-methoxy-4-{2-[1-methylsulfanyl-2-(2-pyridin-2-yl-ethylcarbamoyl)-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

ww) N-(1-[[1-sec-Butyl-2-methoxy-4-(2-[1-methylsulfanyl-2-[(pyridin-4-ylmethyl)-carbamoyl]-ethyl]-pyrrolidin-1-yl)-4-oxo-butyl]-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

xx) N-(1-[[1-sec-Butyl-4-(2-[2-[2-(3H-imidazol-4-yl)-ethylcarbamoyl]-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl)-2-methoxy-4-oxo-butyl]-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

yy) N-(1-[[1-sec-Butyl-2-methoxy-4-{2-[1-methylsulfanyl-2-(thiazol-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

zz) N-(1-[[1-sec-Butyl-2-methoxy-4-{2-[1-methylsulfanyl-2-(naphthalen-2-ylcarbamoyl)-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

aaa) N-[1-((1-sec-Butyl-4-[2-(2-cyclohexylcarbamoyl-1-methylsulfanyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

bbb) N-[1-((1-sec-Butyl-4-[2-(2-[[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethyl]-methyl-carbamoyl]-1-methylsulfanyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

ccc) N-(1-[[1-sec-Butyl-4-(2-[2-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl)-2-methoxy-4-oxo-butyl]-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

ddd) N-(1-[[1-sec-Butyl-4-(2-[2-[2-(4-chloro-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl)-2-methoxy-4-oxo-butyl]-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

eee) N-[1-((1-sec-Butyl-2-methoxy-4-oxo-4-[2-(1-pentylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

fff) N-(1-[[1-sec-Butyl-2-methoxy-4-{2-[1-(naphthalen-2-ylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

ggg) N-{1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[1-(4-fluoro-benzylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

hhh) N-{1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[1-(furan-2-ylmethylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

iii) N-(1-{[1-sec-Butyl-2-methoxy-4-(2-{2-[2-(4-methoxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl)-4-oxo-butyl]-methyl-carbamoyl}-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

10 jjj) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-methoxy-4-{2-[1-methylsulfanyl-2-(4-[1,2,3]thiadiazol-4-yl-benzylcarbamoyl)-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide, and

kkk) N-{1-[(4-{2-[2-(1-Benzyl-piperidin-4-ylcarbamoyl)-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-1-sec-butyl-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

lll) N-(1-{[1-sec-Butyl-4-(2-{1-tert-butylsulfanyl-2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

mmm) N-(1-{[1-sec-Butyl-4-(2-{1-tert-butylsulfanyl-2-[2-(3-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

nnn) N-(1-{[1-sec-Butyl-4-(2-{1-tert-butylsulfanyl-2-[2-(2-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

ooo) N-(1-{[1-sec-Butyl-4-(2-{1-dimethylcarbamoylmethylsulfanyl-2-[2-(3-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

ppp) N-[1-[(1-sec-Butyl-4-[2-(1-dimethylcarbamoylmethylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

qqq) Ethyl-carbamic acid 2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimethylamino-3-methyl-butylamino)-3-methyl-butyryl]-methyl-amino}-3-methoxy-5-methyl-heptanoyl)-pyrrolidin-2-yl]-2-phenethylcarbamoyl-ethylsulfanyl}-ethyl ester

14 A compound of claims 1 to 10 wherein R¹ and R² are methyl, R³ is hydrogen
5 and n is an integer of 1

15 A compound of claim 14 which is N-[1-((1-sec-Butyl-4-[2-(1-methanesulfinyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide.

16 A compound of claim 1, wherein R¹ and R² are methyl, R³ is hydrogen and n is
10 an integer of 2

17 A compound of claim 16 which is N-[1-((1-sec-Butyl-4-[2-(1-methanesulfonyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide

18 A compound of claim 1 wherein R¹ is methyl, R² and R³ are hydrogen and n is
15 an integer of 0

19 A compound of claim 18, selected from the group consisting of,

a) N-[1-((1-sec-Butyl-4-[2-(1-ethylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-2-methylamino-butyramide,

20 b) N-[1-((1-sec-Butyl-2-methoxy-4-oxo-4-[2-(2-phenethylcarbamoyl-1-phenylsulfanyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-2-methylamino-butyramide,

c) N-[1-((1-sec-Butyl-4-[2-(1-tert-butylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-2-methylamino-butyramide,
25

d) N-[1-((1-sec-Butyl-2-methoxy-4-[2-(1-methylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-2-methylamino-butyramide,

e) N-[1-((1-sec-Butyl-4-[2-(1-isopropylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-2-methylamino-butyramide, and
30

f) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-methoxy-4-oxo-4-{2-[2-phenethylcarbamoyl-1-(2-methyl-propane-2-sulfonyl)-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-3-methyl-2-methylamino-butyramide,

g) N-(1-[[1-sec-Butyl-4-(2-{2-[2-(3-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methylsulfanyl-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-3-methyl-2-methylamino-butyramide,

h) N-(1-[[1-sec-Butyl-4-(2-{1-tert-butylsulfanyl-2-[2-(3-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-3-methyl-2-methylamino-butyramide.

10 20 A compound of claim 1 wherein R¹ is methyl, R² and R³ are hydrogen and n is an integer of 2

21 A compound of claim 20, selected from the group consisting of,

a) N-[1-((1-sec-Butyl-4-[2-(1-ethanesulfonyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-2-methylamino-butyramide,

b) N-[1-((4-[2-(1-Benzenesulfonyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-1-sec-butyl-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-2-methylamino-butyramide,

c) N-[1-((1-sec-Butyl-4-[2-(1-methanesulfonyl-2-phenethylcarbamoyl-ethyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-3-methyl-2-methylamino-butyramide, and

d) N-{1-[(1-sec-Butyl-2-methoxy-4-oxo-4-{2-[2-phenethylcarbamoyl-1-(propane-2-sulfonyl)-ethyl]-pyrrolidin-1-yl}-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl}-3-methyl-2-methylamino-butyramide.

25 22 A compound of of claim 1 wherein R¹ and R³ are methyl and R² is hydrogen and n is an integer of 0

23 A compound of claim 22, selected from the group consisting of,

a) N-[1-((1-sec-Butyl-2-methoxy-4-[2-(1-methylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-propyl)-pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-methylamino-3-methyl-butyramide, and

56

b) N-[1-({1-sec-Butyl-4-[2-(1-tert-butylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-propyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl}-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-methylamino-3-methyl-butyramide

24 A compound of claim 1 wherein R¹, R² and R³ are methyl and n is an integer of
5 0

25 A compound of claim 24, selected from the group consisting of,

a) N-[1-({1-sec-Butyl-2-methoxy-4-[2-(1-methylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-propyl)-pyrrolidin-1-yl]-4-oxo-butyl}-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

10 b) N-[1-({1-sec-Butyl-4-[2-(1-tert-butylsulfanyl-2-phenethylcarbamoyl-propyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl}-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

c) N-[1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[1-(2-hydroxy-ethylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-propyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-
15 2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

d) N-[1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[1-(4-hydroxy-phenylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-propyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

e) N-[1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[1-(3-hydroxy-phenylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-propyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
20

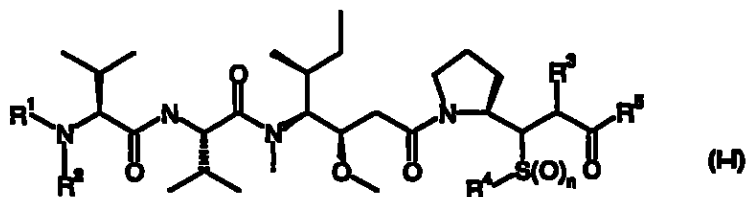
f) N-[1-[(1-sec-Butyl-4-{2-[1-(2-hydroxy-phenylsulfanyl)-2-phenethylcarbamoyl-propyl]-pyrrolidin-1-yl}-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

25 'g) N-(1-[[1-sec-Butyl-4-(2-{2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-tert-butylsulfanyl-propyl]-pyrrolidin-1-yl)-2-methoxy-4-oxo-butyl]-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,

h) N-(1-[[1-sec-Butyl-4-(2-{2-[2-(3-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-tert-butylsulfanyl-propyl]-pyrrolidin-1-yl)-2-methoxy-4-oxo-butyl]-methyl-carbamoyl]-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
30

- 1) N-(1-([1-sec-Butyl-4-(2-[2-(2-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-t-butylsulfanyl-propyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- 5 j) N-(1-([1-sec-Butyl-4-(2-[2-(4-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methylsulfanyl-propyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- k) N-(1-([1-sec-Butyl-4-(2-[2-(3-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methylsulfanyl-propyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide, and
- 10 l) N-(1-([1-sec-Butyl-4-(2-[2-(2-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-methylsulfanyl-propyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- m) N-(1-([1-sec-Butyl-4-(2-[2-(3-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-1-pentylsulfanyl-propyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- 15 n) N-[1-([1-sec-Butyl-4-[2-(2-([2-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl)-methyl-carbamoyl]-1-methylsulfanyl-propyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- o) N-[1-([1-sec-Butyl-4-[2-(1-ethylsulfanyl-2-([2-(3-hydroxy-phenyl)-ethyl)-methyl-carbamoyl]-propyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl]-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- 20 p) N-(1-([1-sec-Butyl-4-(2-[1-ethylsulfanyl-2-[2-(3-hydroxy-phenyl)-ethylcarbamoyl]-propyl)-pyrrolidin-1-yl]-2-methoxy-4-oxo-butyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-propyl)-2-dimethylamino-3-methyl-butyramide,
- q) Ethyl-carbamic acid 3-(2-{3-[1-(4-([2-(2-dimethylamino-3-methyl-butyrylamino)-3-methyl-butyryl]-methyl-amino)-3-methoxy-5-methyl-heptanoyl]-pyrrolidin-2-yl]-2-methyl-3-methylsulfanyl-propionylamino)-ethyl)-phenyl ester

26. A compound of claim 1 having the formula (I-I),

67
58

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 and n are defined according to claim 1 to 25,

and pharmaceutical acceptable salts thereof.

27 A pharmaceutical composition comprising compound of any one of claims 1 to
5 26 and a pharmaceutically acceptable carrier

28 The pharmaceutical composition of claim 27 which is suitable for oral or
parenteral administration

29 The use of a compound as defined in any one of claims 1-26 for the
preparation of medicaments

10 30 The use of compound as defined in any one of claims 1-26 for the preparation
of medicaments for the treatment of cell proliferative disorders.

31 The use of compound as defined in any one of claims 1- 26 for the preparation
of medicaments for the treatment of cancer

15 32 A method for treating a cell proliferative disorder comprising administering to
a patient in need thereof a therapeutically effective amount of a compound according to
any one of claims 1 to 26.

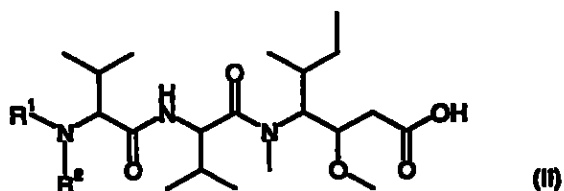
33 The method of claim 32 wherein the cell proliferative disorder is cancer

34 The method of claim 32 wherein the cancer is a solid tumor

20 35 The method of claim 32 wherein the cancer is colorectal cancer, lung cancer,
breast cancer, stomach cancer, cervical cancer and bladder cancer

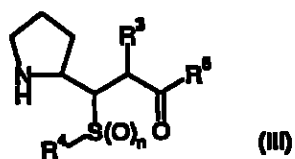
36 A process for the preparation of compounds of any of claims 1 to 26
comprising

condensing an acid of the formula (II),



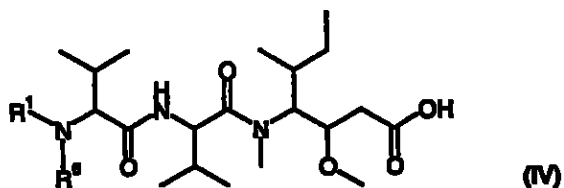
wherein R^1 and R^2 are as defined in claims 1 to 26

with a compound of the formula (III),



5 wherein R^3 , R^4 , R^5 and n are as defined in claims 1 to 26

37 A process for the preparation of compounds of any of claims 1 to 26 comprising condensing an acid of the formula (IV),

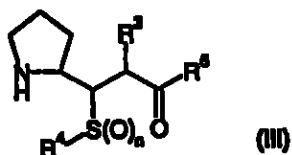


wherein

10 R^1 is hydrogen or (C_1-C_4) -alkyl, and

R^6 is a protecting,

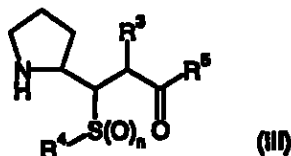
with a compound of the formula (III),



wherein R^3 , R^4 , R^5 and n are as defined in claim 36,

in the presence of a condensing agent, optionally followed by removal of protecting group(s) and/or formation of pharmaceutically acceptable salts.

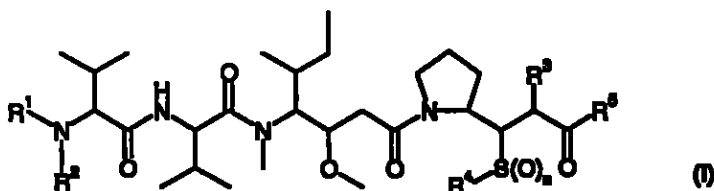
38 Compounds of the formula (III),



5 wherein R^3 , R^4 , R^5 and n are as defined in claim 36

39 The compounds of any claims 1 to 26 to use in therapy

40 A compound of the formula (I),



wherein

R^1 , R^2 and R^3 are each independently hydrogen or (C_1-C_4) -alkyl,

10 R^4 is hydrogen,
alkyl optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of hydroxy, alkoxy, amino, mono- or di-alkylamino, carboxy, alkoxycarbonyl, carbamoyl, alkylcarbonyloxy or halogen,

alkenyl,

15 alkynyl,

(C_3-C_7) -cycloalkyl,

aryl optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of halogen, alkoxycarbonyl, sulfamoyl, alkylcarbonyloxy, cyano, mono- or di-alkylamino, alkyl, alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl,
20 trifluoromethoxy, alkylthio, hydroxy, alkylcarbonylamino, heterocyclyl, 1,3-dioxolyl, 1,4-dioxolyl, amino or benzyl,

64
61

aralkyl with the aryl group optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of halogen, alkoxycarbonyl, sulfamoyl, alkylcarbonyloxy, cyano, mono- or di-alkylamino, alkyl, alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkylthio, hydroxy, alkylcarbonylamino, heterocyclyl, 1,3-dioxolyl, 1,4-dioxolyl, amino or benzyl, or

heterocyclylalkyl,

R⁵ is (C₁-C₆)-alkylamino,

hydroxy;

(C₃-C₇)-cycloalkylamino optionally substituted by phenyl or benzyl,

10 arylamino,

aralkylamino having (C₁-C₄)-alkylene and the aryl group optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of halogen, alkoxycarbonyl, sulfamoyl, alkylcarbonyloxy, cyano, mono- or di-alkylamino, alkyl, alkoxy, phenyl, phenoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkylthio, hydroxy, alkylcarbonyl-
15 amino, heterocyclyl, 1,3-dioxolyl, 1,4-dioxolyl, amino or benzyl,

(C₁-C₄)-alkoxy;

benzhydrazino,

heterocyclyl optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of benzyl, benzhydryl, alkyl, hydroxy, alkoxy, 20 alkylcarbonyloxy, amino, mono- or di-alkylamino, acylamino, alkoxycarbonylamino, phenyl or halogen,

heterocyclylamino,

heterocycloalkylamino with the heterocyclyl group optionally substituted with one to three substituents selected from the group consisting of benzyl, benzhydryl, 25 alkyl, hydroxy, alkoxy, alkylcarbonyloxy, amino, dialkylamino, acylamino, alkoxycarbonylamino or halogen,

aralkyloxy and aralkyl both optionally substituted with one to three substituents from the group consisting of halogen, alkoxycarbonyl, sulfamoyl, alkylcarbonyloxy, cyano, mono- or di-alkylamino, alkyl, alkoxy, phenyl, phenoxy, 30 trifluoromethyl, trifluoromethoxy, alkylthio, hydroxy, alkylcarbonylamino, heterocyclyl, 1,3-dioxolyl, 1,4-dioxolyl, amino, aminosulfonyl or benzyl,

and

n is an integer of 0, 1 or 2,

and pharmaceutical acceptable salts thereof

- 5 41 The novel compounds, novel pharmaceutical compositions, processes and methods as well as the use of such compounds substantially as described hereinbefore

66
63

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente Caso 20933WO1	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)	
Solicitud Internacional No PCT/EP 02/07931	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 17 07 2002	Fecha de prioridad (día/mes/año) 19 07 2001
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC 7 C07D207/08		
Solicitante F HOFFMANN-LA ROCHE AG		

1	Este reporte de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36
2	Este REPORTE consta de un total de 4 páginas, incluyendo la carátula ☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70 16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT) Estos anexos constan de un total de páginas
3	Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems I ☒ Bases del Reporte II ☐ Prioridad III ☐ No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial. IV ☐ Falta de unidad de invención V ☒ Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación VI ☐ Ciertos documentos citados VII ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 13 01 2003	Fecha de terminación de este reporte 22.12.2003
Nombre y dirección de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel +49 89 2399 – 0 Tx 523656 epmu d Fax +49 89 2399 – 4465	Funcionario autorizado Lauro P Teléfono No +49 89 2399 8288

**REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL**

Solicitud internacional No PCT/EP 02/07931

I. Bases del Reporte

- 1 Respecto a los elementos de la solicitud internacional. (Páginas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17)

Descripción, Páginas:

1-83 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Números

1-41 como se presentaron originalmente

- 2 Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b))
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b))
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3)

- 3 Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita

- 4 Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos
☐ los dibujos, páginas

- 5 ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c))

(Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte)

- 6 Observaciones adicionales, si son necesarias

65

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL

Solicitud internacional No PCT/EP 02/07931

V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

- 1 Afirmación
- Novedad (N)

Sí

Reivindicaciones 1-41

No

Reivindicaciones
- Nivel inventivo (IS)

Sí

Reivindicaciones 1-41

No

Reivindicaciones
- Aplicabilidad industrial (IA)

Sí

Reivindicaciones 1-41

No

Reivindicaciones
- 2 Citas y explicaciones
- Ver hoja separada

Re Item V

Se hace referencia a los siguientes documentos

D1 WO 01 18032 A (BASF AG, HAUPT ANDREAS (DE), KLING ANDREAS (DE), BARLOZZARI TERESA) 15 de marzo de 2001 (2001-03-15)

D2 MIYAZAKI ET AL 'SINTESIS Y ACTIVIDAD ANTITUMORAL DE ANALOGOS NÓVEDOSOS DE DOLASTATINA 10' BOLETIN QUIMICO Y FARMACEUTICO, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, TOKIO, JP, vol 43, no 10, 1995, páginas 1706-1718, XP002064193 ISSN 0009-2363

D3 PETTIT G R ET AL 'AGENTES ANTINEOPLASTICOS 365 PRUEBAS SAR DE DOLASTATINA 10' DISEÑO DE UN MEDICAMENTO CONTRA EL CANCER, BASINGSTOKE, GB, vol 13, no 4, junio 1998 (1998-06) páginas 243-277, XP001041934 ISSN 0266-9536

Novedad

Los compuestos de fórmula (I) o de fórmula (III) que se reivindican por sí en la presente solicitud difieren de los compuestos revelados en D1 a D3 en presencia de un azufre que contiene un sustituto en la posición 2 del anillo pirrolidina Se reconoce la novedad

Nivel inventivo

Los compuestos de la presente solicitud son derivados de dolastatina 10 Se han propuesto varias modificaciones de la estructura de la dolastatina en la técnica anterior (ver v g D1 a D3) sin que se afecte la actividad antitumoral

De acuerdo con el Solicitante (ver página 2, líneas 1-3 de la presente solicitud), el problema que sirve de fundamento a la presente solicitud reside en la provisión de derivados de dolastatina 10 que muestran una mejora significativa de la actividad antitumoral No se han suministrado datos que sustenten dicha afirmación, por lo tanto, no es claro si los compuestos de la presente solicitud resuelven el problema que sustenta la invención Si el Solicitante pudiese demostrar que los compuestos reivindicados tienen la actividad mejorada supuesta, podría reconocerse un nivel inventivo

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)70
69

Applicant's or agent's file reference Case 20933WO1	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA416)	
International application No PCT/EP 02/07931	International filing date (day/month/year) 17 07 2002	Priority date (day/month/year) 19 07 2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D207/08		
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		
1 This International preliminary examination report has been prepared by the International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36 2 This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT) These annexes consist of a total of sheets		
3. This report contains indications relating to the following items I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 13 01 2003	Date of completion of this report 22 12 2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority  European Patent Office D-80286 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx. 523656 epmu d Fax +49 89 2399 4465	Authorized Officer Lauro, P Telephone No. +49 89 2399-8268 	

27
68

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/EP 02/07931**

I Basis of the report

- 1 With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70 16 and 70 17)*):

Description, Pages

1-83 as originally filed

Claims, Numbers

1-41 as originally filed

- 2 With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item

These elements were available or furnished to this Authority in the following language , which is

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23 1(b))
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48 3(b))
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55 2 and/or 55 3)

- 3 With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing

- ☐ contained in the international application in written form
☐ filed together with the international application in computer readable form
☐ furnished subsequently to this Authority in written form
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

- 4 The amendments have resulted in the cancellation of

- ☐ the description, pages
☐ the claims, Nos
☐ the drawings, sheets

- 5 ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70 2(c))

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report)

- 6 Additional observations, if necessary

72
69

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No **PCT/EP 02/07931**

V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement

1 Statement

Novelty (N)	Yes	Claims	1-41
	No	Claims	
Inventive step (IS)	Yes	Claims	1-41
	No	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes	Claims	1-41
	No	Claims	

2 Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reference is made to the following documents

D1 WO 01 18032 A (BASF AG ,HAUPT ANDREAS (DE), KLING ANDREAS (DE), BARLOZZARI TERESA) 15 March 2001 (2001-03-15)

D2 MIYAZAKI K ET AL 'SYNTHESIS AND ANTITUMOR ACITVITY OF NOVEL DOLASTATIN 10 ANALOGS' CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN TOKYO, JP, vol 43, no 10, 1995, pages 1706-1718, XP002064193 ISSN 0009-2363

D3 PETTIT G R ET AL 'ANTINEOPLASTIC AGENTS 365 DOLASTATIN 10 SAR PROBES' ANTI-CANCER DRUG DESIGN, BASINGSTOKE, GB, vol 13, no 4, June 1998 (1998-06), pages 243-277, XP001041934 ISSN 0266- 9536

Novelty

The compounds of formula (I) or formula (III) which are claimed per se in the present application differ from the compounds disclosed in D1 to D3 in the presence of a sulfur containing substituent at the 2-position of the pyrrolidine ring
Novelty is acknowledged

Inventive step

The compounds of the present application are dolastatin 10 dervatives Various modifications of the dolastatin structure have been proposed in the prior art (see e g D1 to D3) without the antitumor activity brng affected

According to the Applicant (see page 2, lines 1-3 of the present application), the problem underlying the present application resides in the provision of dolastatin 10 dervatives which show significantly improved anti-tumor activity No data in support of such a statement has been provided, therefore, it is not clear whether the compounds of the present application solve the problem underlying the invention If the Applicant were able to show that the claimed compounds possess the alleged improved activity, an inventive step could be acknowledged

24
71

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

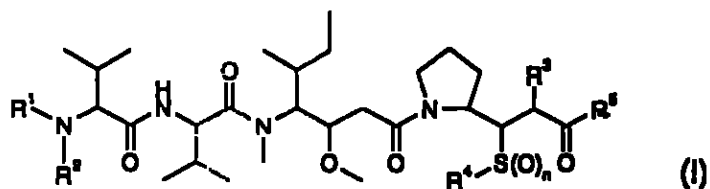
En ejercicio del derecho confiado por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada

DERIVADOS DE DOLASTATINA 10

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I, con actividad anti-tumoral,



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se describen en la descripción y las reivindicaciones y las sales farmacéuticamente aceptables de las mismas La presente invención concierne también a la composición farmacéutica que comprende compuestos de fórmula (I), el uso de compuestos de fórmula (I) para la preparación de medicamentos y procesos para la preparación de compuestos (I).

DERIVADOS DE DOLASTATINA 10

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen actividad anti-tumoral, el uso de estos compuestos en la terapia médica, las composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos así como el proceso y los intermediarios para la preparación de estos compuestos

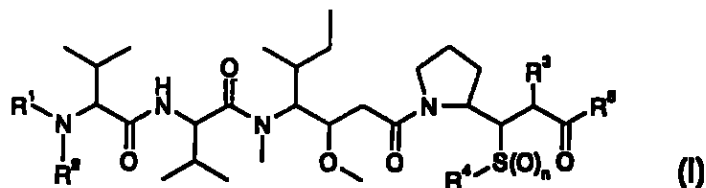
Se conoce que los microtúbulos son el componente principal de los husos en el mecanismo mitótico de las células eucariotas, y que también están implicados en muchas otras funciones celulares básicas y esenciales. La tubulina, un componente de los microtúbulos, ha centrado nuestra atención durante muchos años como una buena diana molecular para la terapia anticancerosa (*Exp Opin Ther Patents* 1999, 9(8) 1069-1081). De hecho, los inhibidores de la tubulina tales como el taxano y los alcaloides de la vinca se usan actualmente como importantes fármacos en el cáncer para el tratamiento de varios tumores sólidos. No obstante, su eficacia es limitada y su toxicidad tal como la mielotoxicidad es severa debido a que carecen de actividad selectiva frente al tumor. La dolastatina 10 es un conocido péptido antimitótico potente, aislado del molusco marino *Dolabella auricularia*, que inhibe la polimerización de la tubulina y es de una clase química diferente del taxan y los alcaloides de la vinca (*Curr Pharm Des.* 1999, 5: 139-162). Los estudios pre-clínicos de la Dolastatina 10 han demostrado su actividad contra una variedad de tumores humanos y murinos en cultivos celulares y modelos animales. La dolastatina 10 y dos derivados sintéticos de la dolastatina, Cemadotina y T2T-1027 (*Drugs of the future* 1999,

37
74

24(4) 404-409) están actualmente en estudios clínicos de Fase I y II Esta nueva clase de agentes anti-tumorales debería proporcionar una nueva entidad química para el tratamiento clínico en un futuro próximo, no obstante, estos
5 agentes aún tienen inconvenientes en seguridad, tales como mielotoxicidad, neurotoxicidad y algunos otros efectos adversos

Sorprendentemente se ha descubierto que ciertos derivados de la dolastatina 10 que tienen varios grupos tio en la parte de dolaproina muestran una actividad anti-tumoral significativamente mejorada y tienen índice terapéutico en los modelos de xenotransplantes de cáncer humano

Por consiguiente, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula I con actividad anti-tumoral,



15 en donde

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógeno o (C₁-C₄)-alquilo,

R⁴ es hidrógeno,

alquilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, alcoxilo, amino, mono- o di-alquilamino, carboxilo, alcoxycarbonilo, carbamilo, alquilcarboniloxilo, carbamiloaloxilo o halógeno,

alquenilo,

alquinilo,

25 (C₃-C₇)-cicloalquilo,

75

arilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcoxycarbonilo, sulfamoylo, alquylcarboniloxilo, ciano, mono- o di-alquylamino, alquilo, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo, hidroxilo, alquyl-carbonilamino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino o bencilo,

aralquilo con el grupo arilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcoxycarbonilo, carboniloylo, sulfamoylo, alquylcarboniloxilo, ciano mono- o di-alquylamino, alquyl, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tio-alquilo, hidroxilo, alquylcarbonilamino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino o bencilo, heterociclilalquilo,

R⁵ es (C₁-C₆)-alquylamino,

hidroxilo,

(C₃-C₇)-cicloalquylamino sustituido opcionalmente por fenilo o bencilo,

arilamino,

aralquylamino con (C₁-C₄)-alquylene y el grupo arilo opcionalmente sustituido con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcoxycarbonilo, sulfamoylo, alquylcarboniloylo, carboniloylo, ciano, mono- o di-alquylamino, alquilo, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tio-alquilo, hidroxilo, alquylcarbonilamino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino o bencilo,

29
76

(C₁-C₄)-alcoxilo,

benzhidrazino,

heterociclilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en
5 bencilo, benzhidrilo, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarbamoxilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, alcoxycarbonilamino, fenilo o halógeno,

heterociclamino,

heterocicloalquilamino con el grupo heterociclilo
10 sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en bencilo, benzhidrilo, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarbamoxilo, amino, dialquilamino, acilamino, alcoxycarbonilamino o halógeno,

aralquilo y aralquilo, ambos sustituidos
15 opcionalmente con uno a tres sustituyentes del grupo consistente en halógeno, alcoxycarbonilo, sulfamilo, alquilcarbonilo, ciano, mono- o di-alquilamino, alquilo, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tio-alquilo, hidroxilo, alquilcarbonilamino, heterociclilo,
20 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino, aminosulfonilo o bencilo,

y

n es un número entero de 0, 1 ó 2,

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mis-
25 mos

Estos compuestos tienen actividad anti-tumoral y son útiles para el tratamiento de enfermedades malignas, particularmente para el cáncer colorectal, cáncer de pulmón,

cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer cervical y cáncer de vejiga

A menos que se indique lo contrario las siguientes definiciones se muestran para ilustrar y definir el significado y alcance de varios términos usados para describir la presente invención

El término "alquilo" tal como se usa aquí, sólo o en combinación, indica un grupo hidrocarburo de cadena simple o ramificada que contiene un máximo de 12, preferiblemente un máximo de 6 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, 2-metilpropilo (iso-butilo), 1-metiletilo (iso-propilo), n-butilo, y 1,1-dimetiletilo (t-butilo), y más preferiblemente un máximo de 4 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con uno a tres sustituyentes, más preferiblemente con un sustituyente. Los sustituyentes se seleccionan del grupo consistente en hidroxilo, alcoxilo, amino, mono- o dialquilamino, acetoxilo, alquilcarboniloxilo, alcoxicarbonilo, carbamoiloxilo, carbamoilo o halógeno

El término "alquenilo" tal como se usa aquí, sólo o en combinación, se refiere a una cadena hidrocarburo tal como se define para alquilo con al menos un doble enlace olefínico (incluyendo por ejemplo, vinilo, alilo y butenilo) y con la fórmula general C_mH_{2m-1} en donde m es un número enter mayor de 2, preferiblemente m es un número entero de 2 a 7

El término "alquinilo" se refiere a una cadena hidrocarburo tal como se define para alquilo con al menos un

triple enlace (incluyendo por ejemplo propinilo, butin-(1)-ilo, etc) y con la fórmula general C_mH_{2m-2} en donde m es un número entero mayor de 2, preferiblemente m es un número entero de 2 a 7

5 El término "(C₃-C₇)-cicloalquilo" significa un grupo hidrocarburo cíclico, saturado con 3-7 átomos de carbono, esto es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclhexilo y similares. El grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente con uno a tres sustituyentes, más preferiblemente con un sustituyente. Los sustituyentes se seleccionan de alquilo, fenilo, amino, hidroxilo o halógeno, preferiblemente es fenilo.

El término "alquilenos" se refiere a una cadena hidrocarburo sin ramificar o con una ramificación biradical que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metileno (-CH₂-), etileno, propileno, isopropileno y butileno.

El término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático, esto es un anillo aromático o parcialmente aromático de 6 a 10 miembros, por ejemplo fenilo (esto es "Ph"), naftilo o tetrahidro-naftilo, preferiblemente fenilo o naftilo, y más preferiblemente fenilo. La fracción arilo está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes, preferiblemente con uno a tres, preferiblemente uno, seleccionados del grupo consistente en halógeno, preferiblemente flúor, cloro, alcóxycarbonilo, (por ejemplo metoxycarbonilo), alquylcarboniloxilo (por ejemplo, acetoxilo), cian, alquilo, alcóxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometilo, tri-

fluorometoxilo, tioalquilo, hidroxilo carbamilo, alquilcarbonilamino, heterociclilo, sulfamoilo (esto es H_2NSO_2-), amino, 1,3-dioxolilo, o 1,4-dioxolilo. Los sustituyentes especialmente preferidos son alquilo, alcoxilo, hidroxilo, halógeno, amino, alquilamino, dialquilamino, tioalquilo, sulfamoil, bencilo o heterociclilo.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo arilo tal como se define anteriormente unido a un grupo alquileo tal como se define anteriormente. El grupo arilo del aralquilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno a tres, más preferiblemente uno a dos y más preferiblemente con un sustituyente, seleccionados del grupo consistente en halógeno, preferiblemente flúor, cloro, alcoxycarbonilo, (por ejemplo metoxycarbonilo), alquilcarboniloxilo (por ejemplo, acetoxilo), ciano, alquilo, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, trifluormetilo, trifluorometoxilo, tioalquilo, hidroxilo, carbamilo, alquilcarbonilamino, heterociclilo, sulfamoilo, amino, 1,3-dioxolilo, o 1,4-dioxolilo. Los sustituyentes preferidos son aralquilo, alcoxil, hidroxilo, halógeno, amino, mono- o di-alquilamino o tioalquilo.

El término "heterociclilo" se refiere a un radical cíclico monovalente aromático saturado, insaturado o aromático con uno a tres heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre o una combinación de los mismos, ejemplos de tales heterociclos son furilo, piperidina (preferiblemente piperidin-1-ilo, piperidin-4-ilo), piperazina (preferiblemente piperazina-1-ilo), piridina, tiofeno, tiadiazol,

tiazol, benztiazol, imidazol, tetrahidroisoquinolina y similares. El heterociclilo puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno a tres, más preferiblemente con uno a dos y más preferiblemente con un sustituyente seleccionado del grupo consistente en bencil, benzhidrilo, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarbamoyloxilo, amino, dialquilamino, acilamino, alcoxicarbonilamino o halógeno.

El término "heterociclil-amino" se refiere a un grupo heterocíclico tal como se define anteriormente unido vía un radical amino, esto es, heterociclil-NH-

El término "heterociclil-alquil-amino" se refiere a un grupo heterocíclico tal como se define anteriormente unido mediante un grupo alquileo tal como el definido anteriormente para el radical amino, esto es heterociclil-alquileo-NH-. El heterociclilamino puede estar sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno a tres, más preferiblemente con uno a dos y más preferiblemente con un sustituyente seleccionados del grupo consistente en bencilo, benzhidrilo, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarbamoyloxilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, alcoxicarbonil-amino o halógeno. Los sustituyentes especialmente preferidos son alquilo, hidroxilo, alquilcarbamoyloxilo, amino, dialquilamino, acilamino, alquilcarbonilamino o halógeno.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂ e incluye grupos amino que están protegidos por un grupo conocido en el campo tal como un grupo benzoxycarbonilo, grupo acetil,

34
81

grupo alcóxicarbonilo o un grupo bencilo y similares

El término "cicloalquilamino" se refiere a un grupo cicloalquilo tal como se define anteriormente unido a una estructura mediante un radical amino, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo y similares. El grupo cicloalquilamino puede estar sustituido o sin sustituir con uno o más sustituyentes, preferiblemente uno a tres, más preferiblemente con uno a dos y más preferiblemente con un sustituyente. Los sustituyentes son preferiblemente fenilo o bencilo.

El término "arilamino" se refiere a un grupo arilo tal como se define anteriormente unido a una estructura parental mediante un radical amino, esto es, aril-NH-

El término "aralquilamino" se refiere a un grupo arilo tal como se define anteriormente unido a una estructura parental mediante un radical alquileo-amino, esto es, aralquil-NH-

El término "acetoxilo" se refiere al grupo $-O-OC-CH_3$,

El término "carbamoilo" se refiere a un grupo $-CO-NH_2$.

El término "alquilcarbamoiloxilo" se refiere a un grupo alquilo tal como se define anteriormente unido a una estructura parental mediante un radical carbamoiloxil, esto es, alquil-O-CO-NH-.

El término "alquilcarboniloxilo" se refiere a un grupo alquilo tal como se define anteriormente unido a una estructura parental mediante un radical carboniloxilo, esto es, alquil-O-CO-

El término "alcóxilo" se refiere al grupo $R'-O-$, en

35
82

donde R' es un grupo alquilo tal como se define anteriormente

El término "aralquilo" se refiere al grupo Y-O-, en donde Y es un grupo aralquilo tal como se define anteriormente

El término "tioalquilo" se refiere al grupo R-S-, en donde R es un grupo alquilo tal como se define anteriormente

El término "halógeno" se refiere a flúor, bromo, yodo y cloro

En la presente invención, la expresión "sustituido opcionalmente con" indica que la sustitución puede estar en una o más posiciones, preferiblemente en una a tres posiciones, y, a menos que se indique lo contrario, los sustituyentes están independientemente seleccionados de las opciones especificadas

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales convencionales de adición ácida o adición básica que mantienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de fórmula I y están formadas a partir de bases orgánicas o inorgánicas, ácidos orgánicos o inorgánicos apropiados y no tóxicos. Las sales de adición ácida de muestra incluyen aquellas derivadas de los ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido fosfórico y ácido nítrico, y aquellos derivados de ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico,

86
83

ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, y similares. Las sales de adición básica de muestra incluyen aquellas derivadas de potasio, sodio, amonio, hidróxido de amonio cuaternario, tales como por ejemplo hidróxido de tetrametilamonio

"Farmacéuticamente aceptable" tal como pro-fármaco, excipiente, vehículo farmacéuticamente aceptable, etc, indica que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico al sujeto al que se administra este compuesto en particular

"Metabolito farmacéuticamente activo" indica un producto de metabolismo de un compuesto de fórmula I que es farmacéuticamente aceptable y efectivo

La invención también se refiere a pro-fármacos de los compuestos descritos anteriormente. El término "profármaco" se refiere a un compuesto que se puede convertir bajo condiciones fisiológicas o por solvólisis en cualquiera de los compuestos de fórmula I o en una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I. Un pro-fármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto pero se puede convertir *in vivo* en un compuesto activo de fórmula I

Preferiblemente, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula anterior (I), en donde R⁴ es hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, amino, mono- o di-alquilamino, carbamilo, carbamiloalquilo, acetoxilo o carboxilo, alquenoilo, alquinoilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, arilo sustituido

opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo, hidroxilo, halógeno, amino, mono- o di-alquilamino, tioalquilo o alquilcarbonilamino, aralquilo con el grupo arilo sustituido
5 opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo, hidroxilo, halógeno, amino, mono- o di-alquilamino, o tioalquilo, heterociclialquilo

Más preferiblemente, la presente invención se refiere
10 a compuestos de la anterior fórmula (I), en donde R⁴ es fenilo, metilo, t-butilo, 4-tButilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-aminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, ZHNCH₂CH₂- ("Z" es el grupo benciloxycarbonilo), 4-metiltiofenilo, ciclohexilo, 2-, 3-, o 4-hidroxifenilo, 4-acetoaminofenilo, 4-
15 fluorofenilo, etilo, i-propilo, bencilo, 2-acetoxietilo, etilcarbamoiloxietilo, dietilcarbamoiloximetilo, feniletilo, alilo, n-pentilo, 2-naftilo, 4-fluorobencilo, 2-furilmetil o 2-hidroxietilo

Más preferiblemente, la presente invención se refiere a compuestos de la anterior fórmula (I), en donde R⁴ es
20 fenilo, 4-hidroxifenilo (R), 4-acetoaminofenilo, terciabutilo, (R), etilo, isopropilo, t-butilo, bencilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, 2-acetoxietilo, alilo, n-pentilo, 2-hidroxietilo o metilo

Preferiblemente, la presente invención se refiere a
25 compuestos de la anterior fórmula (I), en donde R⁵ es (C₁-C₆)-alquilamino, hidroxilo, (C₃-C₇)-cicloalquilamino sustituido opcionalmente con fenilo o bencilo; arilamino, aralquilamino con (C₁-C₆)-alquileno y el grupo arilo sustituido

opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en H_2NSO_2- , hidroxilo, alquilo, bencilo, alcoxilo carbamoiloxilo o heterociclilo, (C_1-C_4) -alcoxilo, benzhidrazino, heterociclilo sustituido opcionalmente con bencilo o
 5 benzhidrilo, heterocicliilamino, heterocicloalquilamino con el grupo heterociclilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarbamoiloxilo, amina, dialquilamino, acilamino, alcoxycarbonilamino o halógeno, o
 10 aralquilo y aralquilo ambos sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes del grupo consistente en halógeno, alcoxycarbonilo, sulfamilo, alquilcarboniloxilo, ciano, mono- o di-alkilamino, alquilo, alcoxilo, fenil, fenoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo,
 15 hidroxilo, alquilcarbonilamino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino, aminosulfonilo o bencilo.

Más preferiblemente, la presente invención se refiere a compuestos de la anterior fórmula (I), en donde R^5 es feniletilamino, feniletoxilo, benciloxilo; 2-naftilmetilamino, bencilpiperazino, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolino, t-butoxilo, hidroxilo, 4- $H_2NSO_2PhCH_2CH_2$, 2-, 3- o 4-hidroxifeniletilamino, 2-, 3- o 4-hidroxifenetil-N-metilamino, N-bencilfenetilamino, 4-t-butilbencilamino, bencilamino, N-metilfenetilamino, 4-benzhidrilpiperazino, 2-fenilciclopropilamino, tieniletilamino, 2-piridiletilamino, 5-etilpirazol; 4,3-dimetoxifeniletilamino, bencilhidrazino, benzotiazol-2-ilmetil-amino, 2-piridin-4-il-amino, 3,4-dimetoxi-fenil-etil-metil-amino; bezotiazol-2-ilmetil-amino, 2-piridin-3-il-etilamino; piri-

din-4-ilmetil-amino, tiazol-2-ilamino; naftalen-2-ilamin ,
4-cloro-fenil-etilamino, 4-metoxi-fenil-etilamino, 4-
(1,2,3)tiadiazol-4-il-bencilamino, 2-ciclohexilamino o 1-
bencil-piperidin-4-ilamino

Más preferiblemente, la presente invención se refiere
a compuestos de la anterior fórmula (I) en donde R³ es fenil-
etilamino, 4, 3- dimetoxifeniletilamino, tieniletilamino,
2-piridiletilamino, 4-hidroxifeniletilamino, N-metil-
fenetilamino, 2-hidroxi-fenil-etilamino, 3-hidroxifenil-
etilamino, 2-hidroxifeniletil-N-metilamino, 3-hidroxifeniletil-N-metilamino,
4-hidroxifeniletil-N-metilamino o bencilhidrazino

Compuestos de interés incluyen compuestos de fórmula
(I) en donde R¹ y R² son metilo y R³ es hidrógeno y n es el
número entero 0

Ejemplos de estos compuestos son,

- a) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetil-
carbamoil-1-fenilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-
metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-
butiramida,
- b) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-
fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-
carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-
butiramida,
- c) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-(S)-terc-butilsulfanil-2-
fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-
butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-
metil-butiramida,
- d) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-terc-butil-fenil-
sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il})-2-

90
87

metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

5 e) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-(4-metoxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

10 f) éster fenético del ácido 3-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilsulfanil-propionico,

g) éster bencílico del ácido 3-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilsulfanil-propionico,

15 h) N-(1-{[1-sec-Butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilsulfanil-2-[(naftalen-2-ilmetil)-carbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

20 i) N-(1-[(4-{2-[1-(2-Amino-etilsulfanil)-2-fenetil-carbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

25 j) N-{1-[(4-{2-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-1-metil-sulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

k) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[3-(3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-1-metilsulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-

2A
88

1-11}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

l) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-dimetilamino-etil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-11}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

m) éster bencílico del ácido (2-{1-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-11]-2-fenetilcarbamoil-etilsulfanil}-etil)-carbámico,

n) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-(4-metilsulfanil-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-11}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

o) N-[1-[(1-sec-Butil-4-{2-(1-ciclohexilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-11]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

p) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(S)-(4-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-11}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

q) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1- (R)-(4-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-11}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

r) N-{1-[(4-{2-[1-(4-Acetilamino-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-11}-1-sec-butil-2-

92
89

metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

s) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-fluoro-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

t) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-(R)-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

u) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

v) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-isopropilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

w) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

x) N-[1-({4-[2-(1-Bencilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

y) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-

butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

z) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-

5 butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

aa) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-

10 butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

bb) éster 2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilcarbamoil-etilsulfanil}-etílico del ácido acético,

15 cc) éster terc-butílico del ácido 3-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilsulfanil-propionico,

20 dd) ácido 3-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butiril-amino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilsulfanil-propionico,

ee) N-(1-{[1-sec-Butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilsulfanil-2-[2-(4-sulfamoil-fenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-
25 dimetilamino-3-metil-butiramida,

ff) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-

94
91

dimetilamino-3-metil-butiramida,

gg) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[2-(metil-fenetil-carbamoi1)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoi1]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

hh) N-{1-[(4-{2-[3-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-1-metilsulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoi1]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ii) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etil-carbamoi1]-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoi1]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

jj) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil-carbamoi1]-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoi1]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

kk) N-{1-[(4-{2-[2-(Bencil-fenetil-carbamoi1)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoi1]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ll) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-fenil-ciclopropilcarbamoi1)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoi1]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

mm) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[2-(4-terc-butil-bencil-carbamoi1)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoi1]-2-metil-propil}-2-

dimetilamino-3-metil-butiramida,

nn) N-[1-({4-[2-(2-Bencilcarbamoil-1-metilsulfanil-etil)-
pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-2-metoksi-4-oxo-butil}-metil-
carbamoil)-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-

5 butiramida,

oo) N-{1-[(4-{2-[2-(N'-Bencil-hidrazinocarbonil)-1-metil-
sulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoksi-4-oxo-
butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-
metil-butiramida,

10 pp) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoksi-4-oxo-4-[2-(2-fenetil-
carbamoil-1-fenetilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-
metil-carbamoil)-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-
butiramida,

qq) N-[1-({4-[2-(1-Alilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-
15 pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-2-metoksi-4-oxo-butil}-metil-
carbamoil)-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-
butiramida,

rr) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-
(2-piridin-4-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-
20 oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-
3-metil-butiramida,

ss) N-(1-{[4-(2-{2-[(Benzotiazol-2-ilmetil)-carbamoil]-1-
metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-1-sec-butil-2-metoksi-
4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-

25 dimetilamino-3-metil-butiramida,

tt) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-
(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-
butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-

metil-butiramida,

uu) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-
5 3-metil-butiramida,

vv) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-piridin-2-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-
3-metil-butiramida,

10 ww) N-(1-{[1-sec-Butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilsulfanil-2-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-
3-metil-butiramida,

xx) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3H-imidazol-4-il)-
15 etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

yy) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-
20 metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

zz) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(naftalen-2-ilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-
25 metil-butiramida,

aaa) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(2-ciclohexilcarbamoil-1-metilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-

butiramida,

bbb) N-[1-({1-sec-Butil-4-{2-(2-{[2-(3,4-dimetoksi-fenil)-etil]-metil-carbamoil}-1-metilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il}-2-metoksi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-

5 2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ccc) N-(1-({1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3,4-dimetoksi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoksi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

10 ddd) N-(1-({1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-cloro-fenil)-etil-carbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoksi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

eee) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoksi-4-oxo-4-{2-(1-pentil-sulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il}-butil)-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

fff) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-(naftalen-2-ilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ggg) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-fluoro-bencilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoksi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

hhh) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(furan-2-ilmetilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoksi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-

metil-butiramida,

iii) N-(1-([1-sec-Butil-2-metoxi-4-(2-{2-[2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

jjj) N-(1-([1-sec-Butil-2-metoxi-4-(2-[1-metilsulfanil-2-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

kkk) N-(1-([4-(2-[2-(1-Bencil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

lll) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{1-terc-butilsulfanil-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

mmm) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{1-terc-butilsulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

nnn) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{1-terc-butilsulfanil-2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ooo) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{1-dimetilcarbamoilmetil-sulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ppp) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{dimetilcarbamoilmetil-sulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

qqq) Etil ester del ácido 2-{1-[1-(4-{2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril}-metil-amino)-3-metoxi-5-metil-heptanoil]-pirrolidin-2-il}-2-fenetilcarbamoil-etilsulfanil}-etil-carbámico

Cuando R^1 y R^2 son metilo, R^3 es hidrógen y n es el número entero 0, los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos para los que R^4 es fenilo, 4-hidroxifenil (R), 4-AcNHPh- (esto es, 4-acetoaminofenil), t-butil (R), etilo, 1-propilo, t-butilo, bencilo, 3-hidroxifenilo, 2-hidroxifenilo, 2-hidroacetilo, 2-acetoacetilo, alilo o n-pentilo y R^5 es feniletilamino

En particular, se prefieren en la presente invención los siguientes compuestos de fórmula (I),

N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilcarbamoil-1-fenilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(R)-(4-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-{1-[(4-{2-[1-(4-Acetilamino-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-(R)-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-isopropilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

100
97

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-[1-({4-[2-(1-Bencilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

Éster 2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butiril-amino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilcarbamoil-etilsulfanil}-etílico del ácido acético,

N-[1-({4-[2-(1-Alilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(1-pentil-sulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

Cuando R^1 y R^2 son metilo, R^3 es hidrógeno y n es el número entero 0, otros compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos para los que R^4 es metilo y R^5 es 4-hidroxi-feniletilamino, N-metilfenetilamino, 2-hidroxi-feniletilamino, 3-hidroxi-fenil-etilamino, bencilhidrazino;

101
98

4,3-dimetoxifeniletilamino, tienil-etil-amin, 2-piridiletilamino En particular, se prefieren en la siguiente invención, los siguientes compuestos de fórmula (I),

N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxifenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[2-(metil-fenetil-carbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(2-hidroxifenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxifenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-{1-[(4-{2-[2-(N'-Bencil-hidrazinocarbonil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

402
99

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-piridin-2-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

5 N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

Otros compuestos de interés incluyen compuestos de
10 fórmula (I) en donde R^1 y R^2 son metilo, R^3 es hidrógeno y n es el número entero 1. Éste puede ser el compuesto de fórmula
N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-(1-metanosulfinil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-
15 metil-butiramida, por ejemplo

Otros compuestos de interés incluyen compuestos de
fórmula (I) en donde R^1 y R^2 son metilo, R^3 es hidrógeno y n es el número entero 2. Por ejemplo, la presente invención
conciérne al compuesto de fórmula N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-(1-metanosulfonil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-
20 il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

Otra realización preferida de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 es metilo, R^2
25 y R^3 son hidrógeno y n es el número entero 0.

Ejemplos de dichos compuestos se seleccionan del grupo consistente en,

203
100

- 29 -

- a) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-fenetil-carbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,
- b) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetil-carbamoil-1-fenilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butyl}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,
- c) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,
- d) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,
- e) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-isopropilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,
- f) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-{2-[2-fenetil-carbamoil-1-(2-metil-propane-2-sulfonil)-etil]-pirrolidin-1-il}-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-3-metil-2-metilamino-butiramida
- g) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-3-metil-2-metilamino-butiramida,
- h) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-terc-butilsulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-3-metil-2-metilamino-butiramida,

104
101

Cuando R^1 es metilo, R^2 y R^3 son hidrógen y n es el número entero 0, los compuestos preferidos de fórmula (I) son aquellos en los que R^4 es etilo, fenilo, t-butilo, metilo, 1-propil y R^5 es feniletilamino, 3-hidroxifeniletilamino. En particular, los siguientes compuestos de fórmula (I) se prefieren en la presente invención,

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-fenetil-carbamoyl-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,

N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetil-carbamoyl-1-fenilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,

N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoyl-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-isopropilsulfanil-2-fenetilcarbamoyl-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-3-metil-2-metil-amino-butiramida

N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxifenil)-etilcarbamoyl]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoyl}-2-metil-propil)-3-metil-2-metilamino-butiramida,

Otra realización preferida de la presente invención concierne a un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 es metilo, R^2 y R^3 son hidrógeno y n es el número entero 2. Ejemplos de tales compuestos se seleccionan del grupo consistente en,

- a) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etanosulfonil-2-fenetil-carbamoyl-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,
- b) N-[1-({4-[2-(1-Benzenesulfonil-2-fenetilcarbamoyl-etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,
- c) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfonil-2-fenetil-carbamoyl-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,
- d) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-[2-fenetil-carbamoyl-1-(propane-2-sulfonil)-etil]-pirrolidin-1-il]-butyl)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida

Cuando R^1 es metilo y R^2 y R^3 son hidrógeno y n es el número entero 2, el compuesto preferido de fórmula (I) en este caso es el que para R^4 es metilo y R^5 es feniletilamino y con la siguiente fórmula,

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfonil-2-fenetil-carbamoyl-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,

Otra realización preferida de la presente invención concierne a los compuestos de fórmula (I) en donde R^1 y R^3 son metilo, R^2 es hidrógeno y n es el número entero 0 Ejemplos de tales compuestos se seleccionan del grupo consistente en,

- a) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoyl-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-2-metilamino-3-metil-butiramida,

106
103

b) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-metilamino-3-metil-butiramida,

Otra realización preferida de la presente invención concierne a un compuesto de fórmula (I) en donde R^1 , R^2 y R^3 son metilo y n es el número entero 0 Ejemplos de tales compuestos se seleccionan del grupo consistente en,

a) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

b) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

c) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

d) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

e) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(3-hidroxi-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

f) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-

107
104

butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

g) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil-carbamoil]-1-t-butilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

h) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil-carbamoil]-1-t-butilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

i) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etil-carbamoil]-1-t-butilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

j) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil-carbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

k) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil-carbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

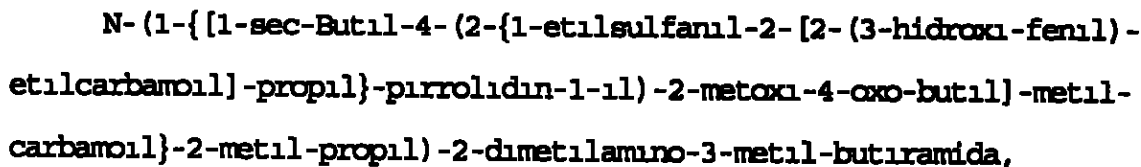
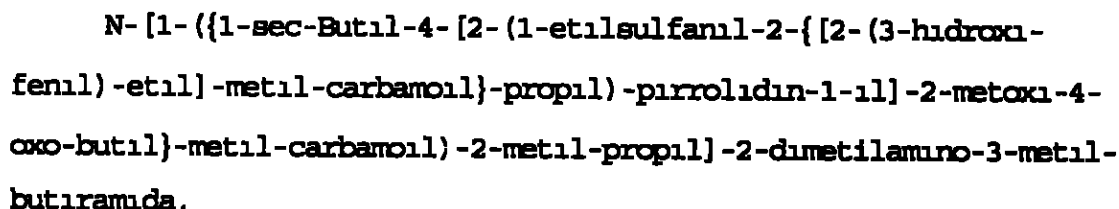
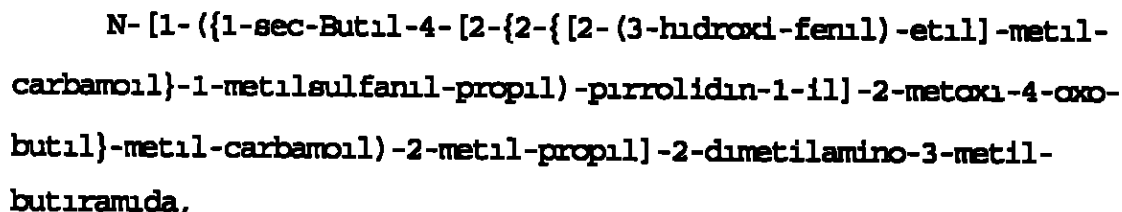
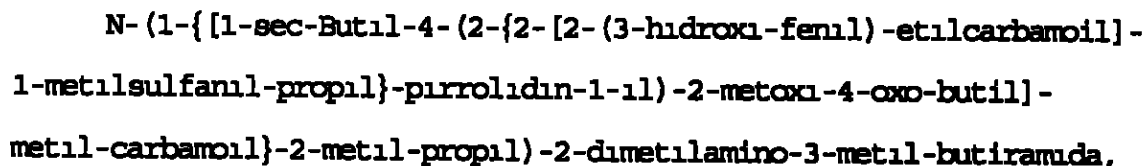
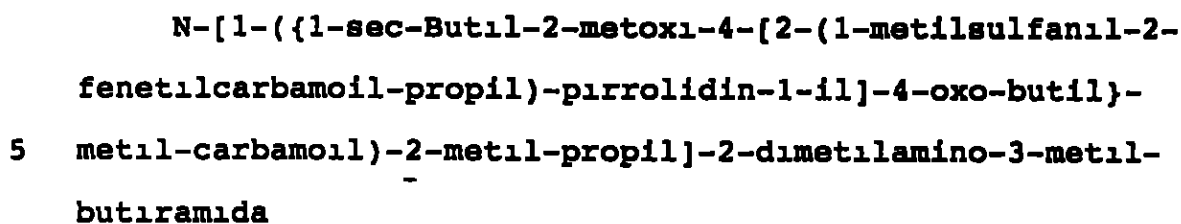
l) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etil-carbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

m) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil-carbamoil]-1-pentilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

n) N-[1-([1-sec-Butil-4-[2-(2-{[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-metil-carbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

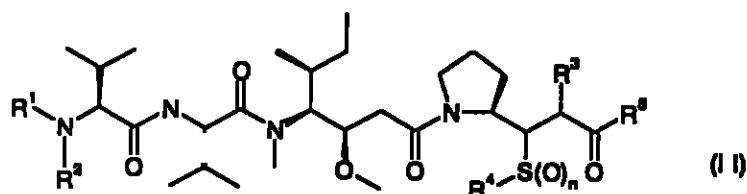
- o) N-[1-([1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-metil-carbamoil)-propil]-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
- p) N-[1-([1-sec-Butil-4-(2-[1-etilsulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-propil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
- q) Fenil-ester del ácido 3-(2-[3-[1-(4-[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino)-3-metoxi-5-metil-heptanoil]-pirrolidin-2-il]-2-metil-3-metilsulfanil-propionilamino)-etil)-etil-carbámico

Cuando R¹, R² y R³ son metilo y n es el número entero 0, los compuestos preferidos de fórmula (I) son en este caso en los que R⁴ es metilo y R⁵ es feniletilamino y con la siguiente fórmula,



409
106

Todos los estereoisómeros en la fórmula (I) se incluyen en la envergadura de la invención pero también los compuestos de la fórmula estereoestructural (I-1),



en donde R¹, R², R³, R⁴, R⁵ y n son tal como se han definido anteriormente,

Así como las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, profármacos del compuesto de fórmula (I-I) o esas sales

Específicamente la presente invención se refiere a la configuración respecto el grupo R⁴S(O)_n y la configuración S respecto el grupo R³ que son los preferibles en términos de actividad antitumoral

Estos compuestos son efectivos en la inhibición o prevención del crecimiento de tumores en células malignas y pre-malignas y son útiles para el tratamiento de carcinomas que forman tumores sólidos, especialmente cáncer colorectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer cervical y cáncer de vejiga. Los compuestos de esta invención se pueden usar para tratar dichos tumores, para retardar el desarrollo de tales tumores, y prevenir el incremento del número de tumores

La actividad terapéutica anticancerosa de los compuestos de esta invención se puede demostrar por varios ensayos estándar *in vitro*. Tales ensayos descritos posteriormente y en los ejemplos se conoce que indican la actividad anticancerosa y son ensayos de la terapia del cáncer. Los compuestos de esta invención tienen la estructura descrita en la fórmula I, y actividad anticancerosa tal como se determina por cualquier ensayo estándar, especialmente ensayos de la apoptosis. Los compuestos son particularmente efectivos en

la inducción de la apoptosis en las células cancerosas, causando la muerte de la célula. De este modo un compuesto tendrá la actividad deseada si este compuesto causa la muerte de las células cancerosas cuando las células se exponen a este compuesto. Las células cancerosas para el ensayo (por ejemplo pulmón, mama, colorectal, etc.) se obtienen fácilmente de depósitos celulares tales como el American Type Culture Collection (ATCC) o se pueden aislar por personas entendidas en el campo de los pacientes con cáncer. El tipo de cáncer contra el cual el compuesto es más activo se determina dependiendo del tipo de células usado en el ensayo.

Las células de carcinoma, crecidas en un cultivo, se pueden incubar con un compuesto específico y se pueden determinar los cambios en la viabilidad celular por ejemplo, con tintes que tiñen selectivamente las células muertas midiendo la densidad óptica (D O). Si más del 10% de células han muerto, el compuesto es activo en la inducción de la apoptosis. Los compuestos pueden no matar directamente las células (toxicidad celular) pero pueden modular ciertos aspectos intra- o extracelulares que resulten en apoptosis. La actividad anticancerosa de los compuestos de esta invención también se puede determinar por ensayos que acceden a los efectos de los compuestos en el crecimiento celular y la diferenciación. La inhibición del crecimiento celular se puede determinar por adición del compuesto en cuestión a las células cancerosas en un cultivo con tinciones o precursores radioactivos, y determinando por conteo de células por microscopio, contador de centelleo, o por medida de la D O si el número de células ha incrementado durante el período de incubación. Si el número de células no ha incrementado, el crecimiento se ha inhibido y en relación el compuesto tendrá actividad terapéutica. De forma similar,

la proporción de células que se habrá diferenciado tras la adición de un compuesto del ensayo se puede determinar por métodos conocidos (esto es midiendo el daño oxidativo en células HL-60, un indicador de la diferenciación, por NBT) Si el 10% o más células se han diferenciado, entonces el compuesto relacionado tendrá actividad terapéutica

Los ensayos *in vivo* también son útiles para demostrar la actividad anticancerosa. Los compuestos de esta invención pueden actuar reduciendo el tamaño y/o el número de tumores en animales de laboratorio tales como en ratones en los que se ha inducido el crecimiento tumoral. El tipo de tumor indica el tipo de cáncer contra el que se espera actividad primaria. Los tumores específicos se pueden inducir por perturbación de tejidos específicos con carcinógenos, o por tipos específicos de inyección de células cancerosas. Un ensayo como éstos se proporciona en el Ejemplo IIB. Los compuestos de la presente invención muestran una actividad profiláctica y terapéutica significativa cuando se evalúan comparando con los tumores mamarios (mama) inducidos por NMU en ratas. Sorprendentemente las dosis y regímenes que son efectivos están libres de toxicidad significativa. Los compuestos también muestran eficacia en reducir el número de tumores durante el curso del experimento (esto es quimioprevención) a dosis y regímenes no asociados con toxicidad. Además, los compuestos son terapéuticamente activos, esto es son capaces de efectuar la regresión de los tumores primarios establecidos primeramente. Los compuestos también son preventivos, esto es son capaces de prevenir significativamente la formación de nuevos tumores.

El ensayo de actividad antiproliferativa se realizó tal como sigue. Una suspensión simple de células tumorales

se inoculó a la placa de microensay diluida en serie de 96 pocillos. Entonces la placa del ensayo se incubó en un ambiente de 5% CO₂ a 37°C durante 4 días (2 - 3x 10³ células/pocillo). Los grados de crecimiento celular en una monocapa se midieron usando WST-8 (Dojindo, Japón). Los valores de IC₅₀ de los fármacos contra células tumorales se calcularon como la concentración de fármaco que proporciona el 50% de DO del crecimiento control. Los resultados se muestran en la siguiente tabla I.

248
110

Tabla I Actividad antitumoral in vitro de los compuestos seleccionados

<u>Compuesto</u>	<u>HCT 116</u> <u>IC₅₀</u> <u>(nM)</u>
N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetil-carbamoyl-1-fenilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-2-dimetil-amino-3-metil-butiramida	0,33
N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfonil-2-fenetil-carbamoyl-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,44
N-[1-[(1-sec-Butil-4-[2-[1-(R)-(4-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoyl-etil]-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,6
N-[1-[(4-[2-[1-(4-Acetilamino-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoyl-etil]-pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,98
N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-fenetil-carbamoyl-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida	0,5

274
111

N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetil-carbamoil-1-fenilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida	0,87
N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-(R)-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,04
N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-fenetil-carbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,78
N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,17
N-[1-({4-[2-(1-Bencilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,52
N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-[1-(3-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,3
N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida	0,12

125
112

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfonil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida	0,77
N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-isopropilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida	0,65
N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-etil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,39
Éster 2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilcarbamoil-etilsulfanil}-etilico del ácido acético	0,19
N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,6
N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[2-(metil-fenetil-carbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,87
N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,64

N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoksi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,26
N-[1-([1-sec-Butil-2-metoksi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,04
N-[1-([4-[2-(1-Alilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-2-metoksi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,55
N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,5
N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,91
N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-piridin-2-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0,9

114

N- (1- { [1-sec-Butil-4- (2- { 2- [2- (3,4-dimetoxi-fenil) - etilcarbamoil] -1-metilsulfanil-etil) -pirrolidin-1- il) -2-metoxi-4-oxo-butil} -metil-carbamoil} -2-metil-propil) -2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0 91
N- [1- ({ [1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4- [2- (1-pentilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil) -pirrolidin-1-il] -butil} -metil-carbamoil) -2-metil-propil] -2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0 75
N- [1- ({ [1-sec-Butil-2-metoxi-4- [2- (1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-propil) -pirrolidin-1-il] -4-oxo-butil} -metil-carbamoil) -2-metil-propil] -2-metilamino-3-metil-butiramida	1 0
N- (1- { [1-sec-Butil-4- (2- { 2- [2- (3-hidroxi-fenil) - etilcarbamoil] -1-metilsulfanil-propil} -pirrolidin-1-il) -2-metoxi-4-oxo-butil} -metil-carbamoil} -2-metil-propil) -2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0 19
N- [1- ({ [1-sec-Butil-4- [2- (2- { [2- (3-hidroxi-fenil) - etil] -metil-carbamoil} -1-metilsulfanil-propil) -pirrolidin-1-il] -2-metoxi-4-oxo-butil} -metil-carbamoil) -2-metil-propil] -2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0 66
N- [1- ({ [1-sec-Butil-4- [2- (1-etilsulfanil-2- { [2- (3-hidroxi-fenil) -etil] -metil-carbamoil} -propil) -pirrolidin-1-il] -2-metoxi-4-oxo-butil} -metil-carbamoil) -2-metil-propil] -2-dimetilamino-3-metil-butiramida	0 11
N- (1- { [1-sec-Butil-4- (2- { 1-dimetilcarbamoilmetilsulfanil-2- [2- (3-hidroxi-fenil) -etilcarbamoil] -etil} -pirrolidin-1-il) -2-	1 8

418
115

metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,	
N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-etilsulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-propil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,	0 84
Etil ester del ácido 2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilcarbamoil-etilsulfanil]-etil-carbámico	0 97
Fenil-ster del ácido 3-(2-{3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-metil-3-metilsulfanil-propionilamino)-etil)-etil-carbámico	0 57

Las dosis toleradas máximas (MTD) de los compuestos representativos,

- N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,

- N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfonil-2-fenetil-carbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida, y

- N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-isopropilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,

- N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(2-{[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-metil-carbamoil}-1-metilsulfanil-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

- N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-{[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-metil-carbamoil}-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

- N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

- N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-etilsulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

de la presente invención se ensayaron por administración i v en ratones Los valores MTD respectivos de los compuestos fueron 14, 18 y 10 mg/kg

Así los compuestos de la invención son terapéuticamente activos, produciendo la regresión o remisión de los tumores sólidos

La presente invención concierne también al uso de un compuesto de formula (I) para la preparación de medicamentos, preferiblemente para la preparación de medicamentos para el tratamiento de trastornos proliferativos celulares, más preferiblemente para la preparación de medicamentos para el tratamiento de cáncer, y más preferiblemente para el tratamiento de cáncer colorectal, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de estómago, cáncer cervical y cáncer de vejiga

Otro aspecto de la presente invención es un método para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular comprendiendo la administración a un paciente en necesidad de la misma una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I)

De acuerdo con la presente invención, el tratamiento de los cánceres se realizará por administración de un compuesto de la invención sistémicamente a un paciente en una cantidad efectiva para el tratamiento del cáncer. La inhibición del crecimiento de las células cancerosas (carcinoma) significa parar el crecimiento, causando apoptosis, o causando diferenciación, o de otro modo cambiando la naturaleza de la célula para hacer a ésta inocua. El compuesto también se puede administrar profilácticamente, por ejemplo a una persona con riesgo de padecer cáncer, o una persona que ya ha experimentado un tratamiento generalmente efectivo en una dosis inferior a la del tratamiento. La cantidad de compuesto usado depende del tipo de cáncer, la cantidad y el tamaño de los tumores y de los requerimientos del pa-

421
178

ciente En general una dosis diaria de alrededor r de 0,1
mg/kg hasta alrededor de 100 mg/kg de peso corporal, prefe-
riblemente desde alrededor de 20 mg/kg hasta alrededor de
80 mg/kg es un rango de dosis básico útil, que se puede
5 variar por el médico entendido dependiendo de las caracte-
rísticas y requerimientos del paciente y su condición El
tratamiento se realiza normalmente durante un período de
alrededor de tres meses, pero esto depende de la condición
del paciente y de la opinión del médico En la administra-
10 ción profiláctica, la duración de la administración depende
de la condición del paciente y del plan del médico, per
generalmente continuará durante un período de tiempo mayor
de tres meses Para los tratamientos dados anteriormente,
el compuesto de la invención se administra sistémicamente
15 como una composición que contiene el compuesto de la inven-
ción, y un vehículo farmacéuticamente aceptable compatible
con dichos compuestos En la preparación de dicha composi-
ción, se puede usar cualquier vehículo convencional farma-
céuticamente aceptable Generalmente la forma de dosis uni-
20 taria prefrida son los comprimidos o cápsulas, que se pue-
den administrar una o dos veces al día dependiendo del peso
y el tamaño del paciente Los compuestos de esta invención
se pueden administrar como un tratamiento único, o se pue-
den usar en conjunción con otros tratamientos químicos
25 bioquímicos o con radiación o cirugía

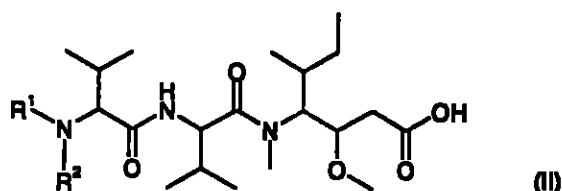
Las composiciones farmacéuticas de esta invención pue-
den realizarse de cualquier forma convencional incluyend -
(a) una forma sólida para administración oral o en suposi-

torios tal como comprimidos, cápsulas, pastillas, p l v s, gránulos, y similares, (b) forma de suspensión o solución estéril normalmente acuosa para la administración intravenosa o parenteral y (c) preparaciones para la administración tópica tal como soluciones, suspensiones, pomadas, cremas, geles, polvos micronizados, aerosoles y similares. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para variar la presión osmótica, y/o tampones

Los compuestos de la invención son especialmente útiles en los modos orales farmacéuticamente aceptables. Estas composiciones farmacéuticas contienen uno o más compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres hidrolizables farmacéuticamente aceptables en asociación con un material vehículo compatible farmacéuticamente aceptable. Se puede usar cualquier material vehículo convencional. El material vehículo puede ser material vehículo inerte orgánico o inorgánico apropiado para la administración oral. Los vehículos apropiados incluyen agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato magnésico, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, pasta de petróleo y similares. Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener otros ingredientes farmacológicamente activos. Se pueden añadir aditivos adicionales tal como agentes aromatizantes, conservantes, estabilizantes, emulsionantes, tampones y similares de acuerdo con las prácticas aceptadas de compuestos farmacéuticos.

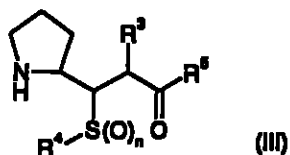
Las preparaciones farmacéuticas se pueden realizar en cualquier forma de dosificación oral convencional incluyendo una forma sólida para la administración oral tal como comprimidos, cápsulas, pastillas, polvos, gránulos, y similares. Una forma de dosificación oral preferida que comprende comprimidos, cápsulas de gelatina dura y blanda, metilcelulosa u otro material adecuado que se disuelve fácilmente en el tracto digestivo. Las dosis orales contempladas de acuerdo con la presente invención variarán de acuerdo con las necesidades de cada paciente en individual así como por la prescripción médica.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por cualquier persona entendida por condensación de un ácido de la fórmula (II),



en donde R¹ y R² son tal como se definen anteriormente. Preferiblemente R¹ y R² son cada uno independientemente alquilo, más preferiblemente (C₁-C₆)-alquilo, y más preferiblemente (C₁-C₄)-alquilo,

con un compuesto de fórmula (III),



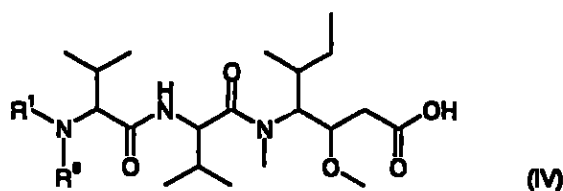
en donde R³, R⁴, R⁵ y n son como se definen anteriormente,

124
121

Los compuestos (I) se pueden preparar por condensación de un ácido de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III) en presencia de un agente condensante, seguido, si fuera necesario, de eliminación de los grupo(s) protector(es) y/o formación de sales, si fuera necesario

De forma alternativa, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar por

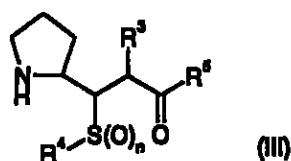
condensación de un ácido de fórmula (IV),



en donde R¹ es hidrógeno o alquilo, preferiblemente (C₁-C₆)-alquilo, y más preferiblemente (C₁-C₄)-alquilo; y R⁶ es un grupo protector seleccionado de

t-butoxicarbonilo, carbobenciloxilo o 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc),

con un compuesto de fórmula (III),

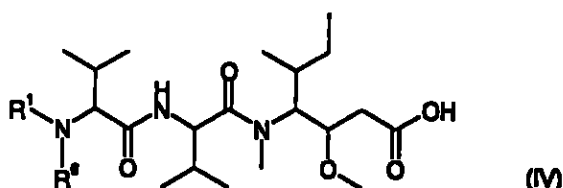


en donde R³, R⁴, R⁵ y n son igual a como se han definido anteriormente, en presencia de un agente condensante si fuera necesario, por eliminación de un grupo(s) protector(es) y/o formación de sales, si fuera necesario. El agente condensante puede ser por ejemplo diciclohexilcarbodiimida (DCC), difenil fosforilazida (DPPA), dietil fosfocianuro (DEPC), benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)-fosfonio hexafluorofosfato (reactivo BOP), o similares en

425
122

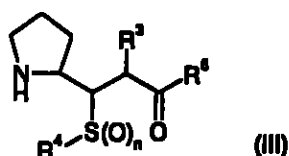
un solvente inerte tal como, por ejemplo, un hidr carburo alifático halogenado tal como cloroformo y diclorometan , etilacetato, tetrahidrofurano (THF), dimetilformamida (DMF) o acetonitrilo, si fuera necesario en presencia de una base
5 orgánica tal como, por ejemplo, trietilamina o diisopropil-
letilamina (DIPEA)

El compuesto de la presente invención representado p r la fórmula (I) en donde si R^1 ó R^2 es un átomo de hidrógeno se puede preparar por cordensación de un fragmento tripép-
10 tido de la siguiente fórmula (IV)



en donde R^1 es hidrógeno o alquilo, preferiblemente (C_1-C_6) -alquilo, y más preferiblemente (C_1-C_4) -alquilo, R^2 es un grupo protector, por ejemplo seleccionado de t-butoxicarbonilo (Boc), carbo-benciloxilo (Z) o 9-
15 fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc),

con un fragmento de la siguiente fórmula (III)



en donde R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se han definido anteriormente usando un agente de condensación.

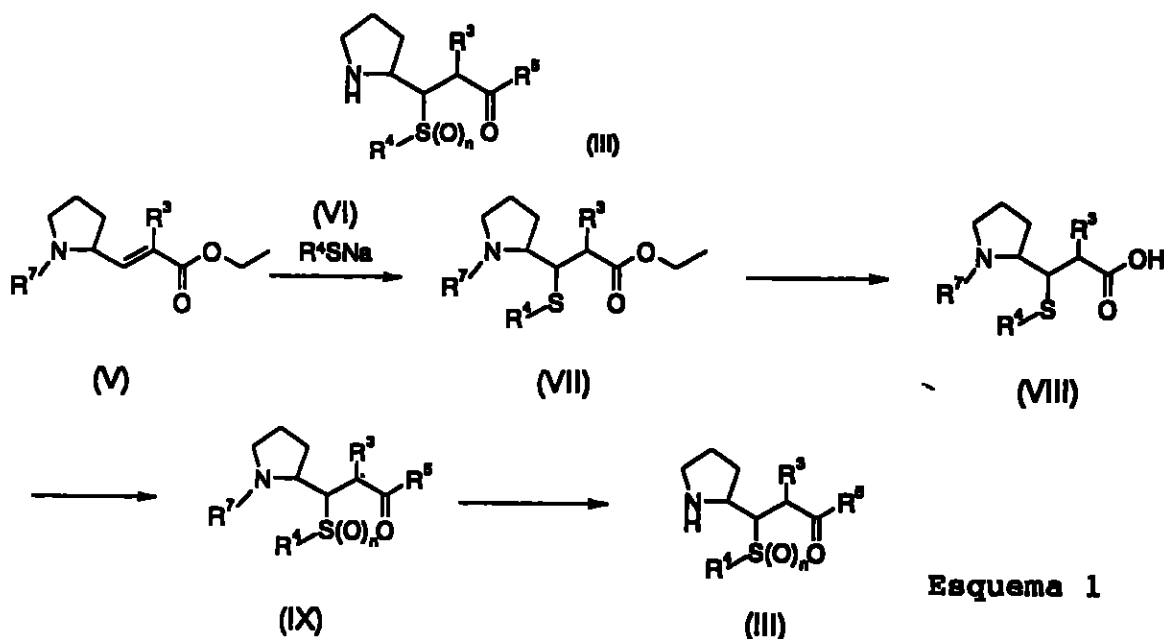
El agente condensante o de condensación puede ser, p r
20 ejemplo diciclohexilcarbodiimida (DCC), difenil fosforila-
zida (DPPA), dietil fosforocianuro (DEPC), reactivo BOP,
similares en un solvente inerte tal como, por ejemplo, un

425
123

hidrocarburo alifático halogenado tal como clorofórmico y diclorometano, etilacetato, tetrahidrofurano (THF), dimetil-formamida (DMF) o acetonitrilo, si fuera necesario en presencia de una base orgánica tal como, por ejemplo, trietilamina o diisopropiletilamina (DIPEA) a una temperatura entre -10° a 50°C, preferiblemente de 0°C hasta temperatura ambiente, y entonces el producto de acoplamiento se desprotege por procedimientos conocidos por aquellos entendidos en el campo, por ejemplo por hidrólisis básica o ácida, hidrogenólisis o tratamiento con el anión fluoruro

Otra realización de la presente invención concierne a la preparación de compuestos de fórmula (III)

Compuestos de fórmula (III)



en donde R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se definen anteriormente, se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema sintético 1

De acuerdo con el esquema 1, los compuestos de fórmula (III) se preparan a partir de un compuesto de fórmula (V),

727
124

en donde R^3 es hidrógeno o alquilo, preferiblemente (C_1-C_6) -alquilo, y más preferiblemente (C_1-C_4) -alquilo; R^7 es un grupo protector seleccionado de t-butoxicarbonilo, carbobenciloxilo o el grupo Fmoc, preparado a partir de N-B c-prolinal por métodos conocidos (Heterocycles, 36 (9) 2073-2080, 1993), por reacción con un compuesto de fórmula (VI), un compuesto disponible comercialmente en forma de sal o preparado a partir del correspondiente mercaptano con una base tal como hidróxido sódico, hidruro sódico, carbonato sódico o hidrogenocarbonato sódico, por métodos convencionales, convenientemente en un solvente orgánico inerte, tal como tetrahidrofurano, acetonitrilo, metanol, etanol o DMF, a una temperatura desde alrededor de -40°C hasta la temperatura de reflujo del solvente para formar un intermediari correspondiente de fórmula (VII) en donde R^3 y R^4 son tal como se definen en la presente invención, R^7 es un grup protector seleccionado de t-butoxicarbonilo, carbobenciloxilo o el grupo Fmoc. En particular, el tiometoxido de potasio, puede ser alternativamente preparado convenientemente de la reacción de tioacetato de metilo con etoxido de potasio in situ en lugar de usar gas metilmercaptano.

La adición de tioalcoxido de potasio en presencia de una fuente de protones tal como un alcohol o un fenol, preferiblemente fenol, ocurre suavemente a temperatura ambiente, dando los estereoisómeros deseados respecto al grupo azufre y R^3 en con un buen rendimiento y estereoselectividad. Por ejemplo la reacción del compuesto de fórmula (V), donde R^3 es metilo, R^7 es un grupo t-butoxicarbonilo y la configuración de la posición 2 de la prolina es S, con tiometoxido de potasio o tioetoxido en presencia de fenol da predominantemente (2S)-2-[(1R,2S)-2-etoxicarbonil-1-metil o terc-butil ester del ácido etil-sulfanil-propil]-pirrolidin-1-carboxílico.

228
125

El intermediario de fórmula (VII), en donde R^3 , R^4 y R^7 son tal como se han definido anteriormente, se hidroliza, si es necesario, por métodos convencionales y entonces reacciona con un alcohol o una amina, usando convenientemente un agente de condensación mencionado anteriormente en un solvente inerte orgánico, tal como un hidrocarburo alifático halogenado, tetrahidrofurano, acetonitrilo, o DMF, a una temperatura desde alrededor de -20°C hasta la temperatura de reflujo del solvente, preferiblemente a partir de 0°C hasta temperatura ambiente, para formar el compuesto correspondiente de fórmula (IX) en donde R^3 , R^4 y R^5 son tal como se definen en la presente invención, R^7 es un grupo protector seleccionado de t-butoxicarbonilo, carbobenciloxilo o grupo Fmoc y n es el número entero 0

El compuesto de fórmula (IX), en donde R^3 , R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente con n siendo el número entero 0, R^7 es un grupo protector seleccionado de t-butoxicarbonilo, carbobenciloxilo o grupo Fmoc, se puede oxidar opcionalmente con ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA) por métodos convencionales, convenientemente en un solvente inerte, tal como un hidrocarburo alifático halogenado, a una temperatura desde alrededor de -40°C hasta la temperatura de reflujo del solvente para formar un sulfóxido o sulfona correspondientes derivados de la fórmula (IX), en donde R^3 , R^4 y R^5 son tal como se definen en la presente invención y n es un número entero de 1 ó 2, R^7 es un grupo protector seleccionado de t-butoxicarbonilo, carbobenciloxilo o el grupo Fmoc.

El compuesto de fórmula (I), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son tal como se definen anteriormente con n siendo el número entero 0, puede estar también opcionalmente oxidado con mCPBA mediante métodos convencionales, convenientemente en un solvente inerte orgánico, tal como un hidrocarburo alifático halogenado, a una temperatura desde alrededor de

429
126

-40°C hasta la temperatura de reflujo del solvente para formar un sulfóxido o sulfona correspondientes derivados de la fórmula (I), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente y n es un número entero de 1 ó 2

Alternativamente, el compuesto de fórmula (I), en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente con n siendo un número entero de 1 ó 2 pero si R^1 o R^2 es un átomo de hidrógeno, también se puede preparar por oxidación del producto de acoplamiento obtenido de (IV), en donde R^1 es un grupo alquilo, R^6 es un grupo protector seleccionado de t-butoxicarbonilo, carbobenciloxilo o grupo Fmoc, y (III), en donde R^3 , R^4 y R^5 son tal como se han definido anteriormente con el número entero 0, con MCPBA seguido de desprotección conocida por aquellos entendidos en el campo, por ejemplo por hidrólisis ácida o básica, hidrogenólisis o tratamiento con flúor

El compuesto de fórmula (IX), en donde R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se han definido anteriormente, R^7 es un grupo protector seleccionado de t-butoxicarbonilo, carbobenciloxilo o grupo Fmoc, se desprotege con ácido trifluoroacético (TFA) en un solvente inerte tal como un hidrocarburo alifático halogenado o sin solvente a una temperatura desde alrededor de -20°C hasta la temperatura de reflujo del solvente, preferiblemente desde 0°C hasta temperatura ambiente, para formar un compuesto correspondiente de fórmula (III) en forma de la sal de TFA.

EJEMPLOS

Los siguientes Ejemplos se proporcionan para ilustrar la invención y no intentan poner límite a ésta de ningún modo. Los datos de los compuestos se midieron como la mezcla de diastereómeros respecto al centro quiral del átomo

de carbono tiene un átomo de azufre (R S= 4 1 a 10 1) a menos que se indique lo contrario

El tiempo de retención de cada compuesto en la HPLC se midió usando el siguiente método a menos que se indique lo

5 contrario

columna Inertsil ODS-3/ 4,0 x 33 mm(GL Science Inc)

fase móvil: 0,05% TFA-agua + 0,05% TFA-acetonitrilo,

flujo 1,0 ml/min

gradiente 10% MeCN a 0 min→95% MeCN a 4 min→95% MeCN

10 a 5,5 min→10% MeCN a 6,0 min

Ejemplo de Referencia 1

Preparación de ácido 3-(N-terc-butoxicarbonil-2'-pirrolidinil)-3-metilsulfanilpropanoico

A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido
15 do (S)-2-(2-etoxycarbonil-vinil)-pirrolidina-1-carboxílico
(1 g, 3,71 mmol), preparado por el método publicado (Heterocycles, 36 (9) 2073-2080, 1993), en THF (10 ml) se añadió NaSMe (95% 781 mg, 11,1 mmol) a 0° C. La mezcla se dejó atemperar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 hr.
20 La mezcla se trató con HCl 1N, se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar ácido 3-(N-terc-butoxicarbonil-2'-pirrolidinil)-3-metilsulfanilpropanoico bruto (1,13 g), que se usó sin otra purificación en el próximo paso

25 Ejemplo de referencia 2

Preparación de 3-(N-terc-butoxicarbonil-2'-pirrolidinil)-3-metilsulfanil-N-feniletilpropanamida

A una solución agitada de ácido 3-(N-terc-butoxicarbonil-2'-pirrolidinil)-3-metilsulfanilpropanoico bruto (1,13 g) obtenido anteriormente y feniletilamina (0,61 ml, 4,83 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadieron WSCI
5 monohidrocloreuro (682 mg, 4,46 mmol), HOBt monohidrato (682 mg, 4,46 mmol) y diisopropiletilamina (1,94 ml, 11,1 mmol) a temperatura ambiente. Tras esto se agitó a temperatura ambiente durante 14 hr, la mezcla se evaporó al vacío, se extrajo con AcOEt, se lavó con HCl 1N y H₂O, se secó (MgSO₄)
10 y se concentró al vacío. El residuo (ca 2,0 g) se purificó por cromatografía flash en columna (hexano AcOEt= 2:1) para dar 3-(N-terc-butoxicarbonil-2'-pirrolidinil)-3-metilsulfanil-N-feniletilpropanamida en forma de un aceite (1,15 g, 79%) que era la mezcla 5.1 (R/S) de los dos diastereóme-
15 ros en el nuevo centro quiral formado determinado por ¹H-RMN

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃). δ 1,45 (9H, s), 1,58-2,02 (4H, m), 2,07 (3H, s), 2,23-2,56 (2H, m), 2,84 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,19-3,30 (1H, m), 3,30-3,69 (4H, m), 3,82-4,00 (4/5H, m),
20 4,03-4,14 (1/4H, m), 6,32 (1H, brs), 7,08-7,38 (5H, m). LC-MS: 393 (MH⁺), HPLC-RT 3,90 min

Ejemplo de referencia 3

Preparación de 3-(N-terc-butoxicarbonil-2'-pirrolidinil)-3-etilsulfanil-N-feniletilpropanamida

25 A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido (S)-2-(2-etoxicarbonil-vinil)-pirrolidina-1-carboxílico (103 mg, 0,382 mmol) en THF (2 ml) se añadió EtSH (85 µl, 1,15 mmol) y NaH (60% en parafina líquida: 46 mg, 1,15

132
129

mmol) a 0°C La mezcla se dejó atemperar a temperatura ambiente y se agitó durante 7 hr La mezcla se trató con HCl 1N, se extrajo con AcOEt, se lavó con NaCl saturado acuoso, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para dar éster
5 terc-butílico del ácido 2-(2-etoxycarbonil-vinil)-pirrolidina-1-carboxílico (136 mg) en forma de un aceite bruto, que se usó sin otra purificación en el próximo paso

A esta suspensión agitada del éster terc-butílico del ácido 2-(2-etoxycarbonil-vinil)-pirrolidina-1-carboxílico
10 bruto (136 mg) en THF (1 ml) y H₂O (1 ml) se añadió LiOH H₂O (48 mg, 1,14 mmol) a temperatura ambiente La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 hr La mezcla se extrajo con NaOH 1N y AcOEt La fase acuosa se acidificó con HCl 1N, se extrajo con AcOEt, se lavó con NaCl acuosa
15 saturada, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 2-(2-carboxy-vinil)-pirrolidina-1-carboxílico en forma de un aceite bruto (109 mg) A una solución agitada del aceite bruto (105 mg) en CH₃CN (2 ml) se añadieron reactivo de BOP (306 mg, 0,692
20 mmol), fenetilamina (87 µl, 0,693 mmol), y diisopropiletilamina (121 µl, 0,695 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó atemperar a temperatura ambiente y se agitó durante 12 hr. Tras la evaporación al vacío, la mezcla se disolvió en CH₂Cl₂ La solución se lavó con ácido cítrico acuoso 10%, NaHCO₃ saturado acuoso, y NaCl saturado acuoso, se secó (MgSO₄), y se
25 concentró al vacío El aceite residual se purificó por TLC preparativa (hexano AcOEt= 1.1) para dar 3-(N-terc-butoxycarbonil-2'-pirrolidinil)-3-etilsulfanil-N-feniletil-

133
130

propanamida (104 mg, 67%) en forma de un aceite que era la mezcla 5:1 (R:S) de los dos diastereómeros en el centro quiral recientemente formado determinada por ¹H-RMN

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 1,19 (3H, t, J=7,6Hz), 1,45 (9H, s), 1,61-2,04 (4H, m), 2,07-2,43 (2H, m), 2,53 (2H, q, J=7,6 Hz), 2,84 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,20-3,35 (1H, m), 3,36-3,79 (4H, m), 3,80-3,98 (5/6H, m), 3,98-4,10 (1/6H, m), 6,46 (1H, brs), 7,15-7,38 (5H, m) LC-MS: 407 (MH⁺), HPLC-RT 3,90 min

10 Ejemplo 1

N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metilcarbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

15 A una solución agitada de 3-(N-terc-butoxicarbonil-2'-pirrolidinil)-3-metilsulfanil-N-fenetilpropanamida (30,3 mg, 0,0772 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadió TFA (0,5 ml) a 0°C. La mezcla se dejó atemperar a temperatura ambiente y se agitó durante 4 hr. La mezcla se evaporó al vacío para dar
20 3-metilsulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida sal TFA en forma de aceite bruto.

Tras la obtención de 3-metilsulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida sal TFA bruta se disolvió en DMF (2ml), la solución se añadió a 0°C a ácido
25 (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico que se preparó a partir de éster t-Bu del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metil-

131

heptanoico (34 mg, 0,0700 mmol) por tratamiento con TFA en CH₂Cl₂ de acuerdo con el método de la literatura (Chem Pharm Bull, 43(10), 1706-1718, 1995) A una solución se añadieron dietil fosforocianuro (95% 12 µl, 0,0751 mmol) y trietilamina (49 µl, 0,352 mmol) a 0°C. Tras agitar a 0°C durante 1 hr, la mezcla se dejó atemperar a temperatura ambiente y se agitó durante 20 hr. La mezcla se trató con NaHCO₃ saturado acuoso, se extrajo con AcOEt, se lavó con NaCl saturada acuosa, se secó (MgSO₄), y se concentró al vacío para dar el aceite bruto (90 mg), que se purificó por HPLC preparativa (columna. ODS-80Ts, eluyente 39/31 H₂O CH₃CN/0,05% TFA) Las fracciones apropiadas se liofilizaron para obtener el compuesto del título en forma de un polvo amorfo blanco (30 mg, 47%)

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,65-1,09 (15H, m), 1,12 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,30-2,65 (15H, m), 2,06 (3H, s), 2,83 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,95 (6H, s), 3,00 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,35-3,90 (4H, m), 3,95-4,12 (1H, m), 4,14-4,40 (1H, m), 4,60-4,85 (2H, m), 7,05-7,38 (5H, m) LC-MS: 704 (MH⁺), HPLC-RT 2,88 min

Los siguientes compuestos (Ejemplos 2-45) se obtuvieron de una forma análoga a la del Ejemplo 1.

Ejemplo 2

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-(S)-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

438
132

De un modo similar al Ejempl 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-terc-butil-sulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,68-1,00 (15H, m), 1,07 (3H, d, J=6,6 Hz), 1,27 (9H, s), 1,45-2,45 (15H, m), 2,75 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,88 (6H, s), 2,94 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,32-3,90 (4H, m), 3,92-4,08 (1H, m), 4,22-4,32 (1H, m), 4,50-4,79 (2H, m), 7,05-7,32 (5H, m) LC-MS 746 (MH⁺), HPLC-RT 3,20 min (isómero S)

Ejemplo 3

N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-terc-butil-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-(4-terc-butil-fenilsulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,70-1,08 (15H, m), 1,13 (3H, d, J=6,6Hz), 1,28 (9H, s), 1,20-2,55 (15H, m), 2,79 (2H, t, J=7,3Hz), 2,95 (6H, s), 2,99 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,30-3,82 (4H, m), 3,92-4,10 (1H, m), 4,25-4,38 (1H, m), 4,61-4,82 (2H, m), 7,08-7,33 (5H, m) LC-MS: 822 (MH⁺), HPLC-RT 3,64 min (isómero R)

Ejemplo 4

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-(4-metoxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-(4-metoxi-fenil-sulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,70-1,08 (15H, m), 1,13 (3H, d, J=6,6Hz), 1,20-2,55 (15H, m), 2,79 (2H, t, J=7,3Hz), 2,95 (6H, s), 2,99 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,30-3,90 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,90-4,18 (1H, m), 4,20-4,35 (1H, m), 4,60-4,85 (2H, m), 6,79 (2H, d, J=8,9Hz), 7,32 (2H, d, J=8,5Hz), 7,10-7,40 (5H, m). LC-MS• 796 (MH⁺), HPLC-RT 3,14 min (isómero R)

Ejemplo 5

N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(S)-(4-hidroxifenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-(4-hidroxifenilsulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

134

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,65-1,18 (18H, m), 1,20-1,40 (2H, m), 1,50-2,90 (15H, m), 2,95 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,25 (1H, s), 3,32 (2H, s), 3,35-4,10 (5H, m), 4,12-4,30 (1H, m), 4,50-4,78 (2H, m), 6,75 (2/3H, d, J=8,6Hz), 6,82 (4/3H, d, J=8,6Hz), 7,08-7,35 (7H, m) LC-MS 782 (MH⁺),
5 HPLC-RT 2,87 min (isómero S)

Ejemplo 6

N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(R)-(4-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-
10 metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación de ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-(4-hidroxi-fenil-sulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida
15

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃). δ 0,68-1,20 (18H, m), 1,21-1,40 (2H, m), 1,50-2,90 (15H, m), 2,96 (6H, s), 3,03 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,32-3,70 (4H, m), 3,72-4,00 (1H, m),
20 4,15-4,35 (1H, m), 4,68-4,78 (2H, m), 6,75 (2H, d, J=8,6Hz), 7,08-7,35 (7H, m) LC-MS 782 (MH⁺), HPLC-RT: 2,88 min (isómero R)

Ejemplo 7

N-{1-[(4-{2-[1-(4-Acetilamino-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-
25 metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

73B
135

De un mod similar al Ejempl 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-(4-Acetilamino-fenilsulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidín-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,70-1,20 (18H, m), 1,21-2,95 (15H, m), 2,16 (3H, s), 2,79 (2H, t, J=7,3Hz), 2,96 (6H, s), 3,00 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,30-4,08 (5H, m), 4,20-4,35 (1H, m), 4,50-4,80 (2H, m), 7,08-7,40 (7H, m), 7,43 (2H, d, J=8,2Hz) LC-MS 823 (MH⁺), HPLC-RT. 2,82 min. (isómero R)

Ejemplo 8

N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-fluoro-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidín-1-il}-2-metoxi-4-oxobutil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-(4-fluoro-fenilsulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidín-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): δ 0,67-1,09 (15H, m), 1,13 (3H, d, J=6,6Hz), 1,20-1,40 (2H, m), 1,42-2,62 (13H, m), 2,80 (2H, t, J=6,9Hz), 2,96 (6H, s), 2,98 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,27-4,08 (5H, m), 4,20-4,35 (1H, m), 4,60-4,80 (2H, m), 6,95 (2H, t, J=8,6Hz), 7,08-7,30 (5H, m), 7,36 (2H, dd, J=5,3, 8,9Hz) LC-MS 784 (MH⁺), HPLC-RT: 3,17 min. (isómero R)

136

Ejemplo 9

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-(R)-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-terc-butilsulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,65-1,00 (15H, m), 1,06 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,17 (9H, s), 1,35-2,55 (15H, m), 2,79 (2H, t, J=6,9 Hz), 2,88 (6H, s), 2,94 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,22-3,82 (4H, m), 3,92-4,05 (2H, m), 4,55-4,80 (2H, m), 6,95-7,30 (5H, m) LC-MS 746 (MH⁺), HPLC-RT: 3,16 min (isómero R)

Ejemplo 10

N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-(2-hidroxi-etilsulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃). δ 0,57-1,21(18H, m), 1,20-1,55(2H, m), 1,55-2,30(10H, m), 2,30-2,77(5H, m), 2,73(2H,

46
137

t, J=6,59 Hz), 2,96(6H, s), 3,05(3H, s), 3,35(3H, s), 3,40-3,92(6H, m), 3,95-4,46(2H, m), 4,56-4,90(2H, m), 6,55(1H, brs), 7,08-7,39(5H, m), 7,92(1H, brs) LC-MS 734 (MH⁺), HPLC-RT 2,70 min

5 **Ejemplo 11**

Éster 2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butiril-amino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilcarbamoil-etil-sulfanil}-etilico del ácido acético

10 De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y éster 2-(2-fenetilcarbamoil-1-pirrolidin-2-il-etilsulfanil)-etilico del ácido
15 acético

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,57-1,20(18H, m), 1,20-1,45(2H, m), 1,55-2,31(10H, m), 2,02(3H, s), 2,30-2,67(3H, m), 2,73(2H, t, J=6,11 Hz), 2,83(2H, t, J=6,93 Hz), 2,96(6H, s), 3,03(3H, s), 3,31(3H, s), 3,40-3,95(4H, m), 3,95-
20 4,40(4H, m), 4,52-4,88(2H, m), 6,45(1H, brs), 7,08-7,39(5H, m), 7,79(1H, brs) LC-MS. 776 (MH⁺), HPLC-RT 2,86 min

Ejemplo 12

Éster terc-butílico del ácido 3-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilsulfanil-propionico
25 metilsulfanil-propionico

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido

138

(3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y éster terc-butílico del ácido 3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionico.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,68-1,20(18H, m), 1,20-1,42 (2H, m), 1,45(9H, s), 1,55-2,29(10H, m), 2,10(3H, s), 2,30-2,58(3H, m), 2,96(6H, s), 3,01(3H, s), 3,33(3H, s), 3,40-3,90(2H, m), 4,01-4,39(2H, m), 4,59-4,89(2H, m), 7,50(1H, brs) LC-MS 657 (MH⁺), HPLC-RT 3,10 min.

Ejemplo 13

10 Ácido 3-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butiril-amino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilsulfanil-propionico

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido
15 (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y ácido 3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionico

¹H RMN (270 MHz, DMSO-d₆): δ 0,76(3H, m), 0,81-1,07(15H, m), 1,12-1,40 (2H, m), 1,55-2,18(10H, m),
20 2,01(3H, s), 2,20-2,66(3H, m), 2,67-2,84(6H, m), 3,01(3H, s), 3,20(3H, s), 3,24-3,80(2H, m), 3,80-4,37(2H, m), 4,49-4,79(2H, m), 8,93(1H, d, J=7,92 Hz), 9,50(1H, brs) LC-MS: 601 (MH⁺), HPLC-RT 2,51 min

Ejemplo 14

25 N-(1-{[1-sec-Butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilsulfanil-2-[2-(4-sulfamoil-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

242
139

De un modo similar al Ejempl 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-N-[2-(4-sulfamoil-fenil)-etil]-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,81(3H, t, J=6,59 Hz), 0,85-1,19(15H, m), 1,20-1,42 (2H, m), 1,62-2,30(10H, m), 2,04(3H, s), 2,30-2,63(3H, m), 2,78-2,99(2H, m), 2,99(6H, s), 3,06(3H, s), 3,12(3H, s), 3,23-3,79(4H, m), 3,80-4,25(4H, m), 4,53-4,81(2H, m), 7,12(1H, brs), 7,32(2H, d, J=7,92 Hz), 7,79(2H, d, J=7,92 Hz), 7,65-7,82(3H, m) LC-MS 783 (MH⁺), HPLC-RT 2,42 min

Ejemplo 15

N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-[2-(4-hidroxi-fenil)-etil]-3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,81(3H, t, J=6,92 Hz), 0,89-1,19(15H, m), 1,20-1,42 (2H, m), 1,59-2,33(10H, m), 2,03(3H, s), 2,30-2,60(3H, m), 2,60-2,82(2H, m), 2,98(6H, s), 3,07(3H, s), 3,23(3H, s), 3,30-3,70(4H, m), 3,70-4,32(4H, m), 4,57-4,81(2H, m), 6,75(2H, d, J=8,57 Hz),

143
140

7,00(1H, brs), 7,01(2H, d, J=8,57 Hz), 7,30-8,60(2H, m)
LC-MS 720 (MH⁺), HPLC-RT 2,50 min

Ejemplo 16

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[2-(metil-fenetil-
5 carbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-
butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-
metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del tí-
tulo se obtuvo de la reacción de condensación del ácid
10 (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinami-
do)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-metil-3-metilsulfanil-
N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,51-1,19(18H, m), 1,20-1,40
(2H, m), 1,55-2,30(10H, m), 2,01(3H, s), 2,30-2,71(3H, m),
15 2,71-3,10(14H, m), 3,10-3,88(4H, m), 3,31(3H, s), 3,95-
4,40(2H, m), 4,47-4,91(2H, m), 6,99-7,38(5H, m), 7,56(1H,
brs) LC-MS 718 (MH⁺), HPLC-RT 2,92 min.

Ejemplo 17

N-{1-[(4-{2-[3-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-1-
20 metilsulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-
metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-
dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del tí-
tulo se obtuvo de la reacción de condensación del ácid
25 (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinami-
do)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 1-(4-benzhidril-
piperazin-1-il)-3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-propan-1-
ona

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,51-1,19(18H, m), 1,20-1,41 (2H, m), 1,55-2,20(10H, m), 1,99(3H, s), 2,20-2,75(3H, m), 2,75-4,55 (12H, m), 3,02(6H, s), 3,16(3H, s), 3,34(3H, s), 4,55-5,02(2H, m), 5,09-5,26(1H, m), 7,30-7,48(6H, m), 7,50-7,77(4H, m) LC-MS 835 (MH⁺), HPLC-RT 2,57 min

Ejemplo 18

N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-[2-(2-hidroxi-fenil)-etil]-3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,82(3H, t, J=6,59 Hz), 0,87-1,20(15H, m), 1,20-1,42 (2H, m), 1,59-2,34(10H, m), 2,00(3H, s), 2,34-2,65(3H, m), 2,65(2H, t, J=6,60 Hz), 2,97(6H, s), 3,07(3H, s), 3,32(3H, s), 3,37-3,91(4H, m), 3,91-4,35(2H, m), 4,57-4,88(2H, m), 6,10-8,15(3H, m), 6,55-7,17(4H, m) LC-MS 720 (MH⁺), HPLC-RT 2,67 min

Ejemplo 19

N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido

(3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,81(3H, t, J=6,59 Hz),
5 0,87-1,20(15H, m), 1,20-1,40 (2H, m), 1,65-2,31(10H, m),
2,04(3H, s), 2,31-2,68(3H, m), 2,78(2H, t, J=6,60 Hz),
2,96(6H, s), 3,09(3H, s), 3,33(3H, s), 3,41-3,79(4H, m),
3,79-4,28(2H, m), 4,35-4,88(2H, m), 6,50-7,21(4H, m),
7,78(1H, brs) LC-MS 720 (MH⁺), HPLC-RT: 2,58 min.

10 **Ejemplo 20**

N-{1-[(4-{2-[2-(Bencil-fenetil-carbamoyl)-1-metil-sulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

15 De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-bencil-3-metilsulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

20 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,81(3H, t, J=6,93 Hz),
0,87-1,17(15H, m), 1,17-1,40 (2H, m), 1,50-2,31(10H, m),
2,08(3H, s), 2,31-2,76(3H, m), 2,75-2,89(2H, m), 2,98(6H, s),
3,06(3H, s), 3,32(3H, s), 3,38-4,09(5H, m), 4,13-4,56(3H, m),
4,56-4,82(2H, m), 6,85-7,41(4H, m), 7,81(1H, brs)
25 LC-MS 794 (MH⁺), HPLC-RT: 3,43 min.

Ejemplo 21

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil]-2-(2-fenil-ciclopropilcarbamoyl)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-

ox -butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-
3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido
5 (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-metilsulfanil-N-(2-fenil-ciclopropil)-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,50-1,18(18H, m), 1,18-1,45
(2H, m), 1,55-2,31(10H, m), 2,11(3H, s), 2,31-2,72(3H, m),
10 2,72-2,95(1H, m), 2,97(6H, s), 3,03(3H, s), 3,32(3H, s),
3,35-4,09(4H, m), 4,10-4,43(1H, m), 4,50-4,83(2H, m), 6,88-
7,40(4H, m), 7,68(1H, brs) LC-MS 716 (MH⁺), HPLC-RT. 2,90
min

Ejemplo 22

15 N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[2-(4-terc-butil-bencil-carbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido
20 (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-(4-terc-butil-bencil)-3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃). δ 0,50-1,20(18H, m), 1,20-2,24
25 (12H, m), 1,30(9H, s), 2,09(3H, s), 2,25-2,71(3H, m),
2,95(6H, s), 3,01(3H, s), 3,31(3H, s), 3,33-4,18(3H, m),
4,19-4,60(3H, m), 4,64-4,83(2H, m), 6,63(1H, brs), 7,23(2H,
d, J=8,25 Hz), 7,34(2H, d, J=8,25 Hz), 7,56(1H, brs). LC-

MS 746 (MH⁺), HPLC-RT 3,41 min

Ejemplo 23

N-[1-({4-[2-(2-Bencilcarbamoil-1-metilsulfanil-etil)-
pirrolidin-1-il]-1-sec-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-
5 carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-
butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación de ácido
(3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinami-
10 do)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-bencil-3-metilsulfanil-
3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,50-1,20(18H, m), 1,20-1,39
(2H, m), 1,45-2,31(10H, m), 2,08(3H, s), 2,31-2,68(3H, m),
2,96(6H, s), 3,02(3H, s), 3,30(3H, s), 3,33-4,12(3H, m),
15 4,18-4,62(3H, m), 4,62-4,83(2H, m), 6,79(1H, brs), 7,02-
7,39(5H, m), 7,52(1H, brs) LC-MS 690 (MH⁺), HPLC-RT: 2,76
min

Ejemplo 24

N-{1-[(4-{2-[2-(N'-Bencil-hidrazinocarbonil)-1-metil-
20 sulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butyl-2-metoxi-4-oxo-
butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-
metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido
(3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinami-
25 do)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y ácido 3-metilsulfanil-3-
pirrolidin-2-il-propionico N'-bencil-hidrazida

¹H RMN (270 MHz, CD₃OD) δ 0,76(3H, t, J=7,02 Hz),

448
145

0,82-1,10(15H, m), 1,15-1,42 (2H, m), 1,55-2,18(10H, m),
1,98(3H, s), 2,18-2,59(3H, m), 2,80(6H, s), 3,05(3H, s),
3,22(3H, s), 3,34-3,73(3H, m), 3,80-4,38(2H, m), 4,51-
4,78(2H, m), 7,25-7,47(5H, m) LC-MS: 705 (MH⁺), HPLC-RT

5 2,52 min

Ejemplo 25

N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetil-
carbamoil-1-fenetilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-
metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-

10 butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del tí-
tulo se obtuvo de la reacción de condensación del ácid
(3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinami-
do)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-fenetil-3-fenetil-
15 sulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): δ 0,80 - 1,10 (18H, m), 1,19 -
1,35 (2H, m), 1,79 - 2,50 (14H, m), 2,72 - 2,82 (4H, m),
2,95 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,26 - 3,63 (4H,
m), 3,70 - 3,82 (1H, m), 4,03 (1H, brs), 4,20 (1H, brs),
20 4,73 (2H, brs), 6,41 (1H, brs), 7,14 - 7,30 (10H, m), 7,66
(1H, brs) LC-MS 794 (MH⁺), HPLC-RT. 3,25 min.

Ejemplo 26

N-[1-({4-[2-(1-Alilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-
pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-
25 carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-
butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del tí-
tulo se obtuvo de la reacción de condensación del ácid

149
146

(3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-alilsulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,79 - 1,15 (18H, m), 1,22 - 1,34 (2H, m), 1,66 - 2,53 (14H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,95 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,35 - 3,82 (5H, m), 4,06 - 4,20 (2H, m), 4,73 (2H, t, J = 7,4 Hz), 5,03 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,10 (1H, d, J = 16,8 Hz) 5,62 - 5,80 (1H, m), 6,58 (1H, br s), 7,19 - 7,31 (5H, m), 7,60 (1H, brs) LC-MS 730 (MH⁺), HPLC-RT 2,96 min

Ejemplo 27

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-piridin-4-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-metilsulfanil-N-(2-piridin-4-il-etil)-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃). δ 0,82 - 1,10 (18H, m), 1,23 - 1,48 (2H, m), 1,86 - 2,25 (5H, m), 2,05 (3H, s), 2,91 - 3,0 (2H,m), 2,97 (6H, s), 3,06 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,10 - 4,07 (7H, m), 4,73 (2H, brs), 7,79 (2H, brs), 8,75 (2H, brs) LC-MS 705 (MH⁺), HPLC-RT 2,01 min

Ejemplo 28

N-(1-{[4-(2-{2-[(Benzotiazol-2-ilmetil)-carbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-1-sec-butyl-2-metoxi-

450
147

4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido
5 (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-benzotiazol-2-ilmetil-3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,74 - 1,14 (18H, m), 1,20 - 1,38 (2H, m), 1,80 - 2,20 (7H, m), 2,13 (3H, s), 2,32 -
10 2,75 (5H, m), 2,94 (6H, brs), 3,33 (3H, s), 3,22 - 3,58 (2H, m), 3,65 - 6,79 (1H, m), 3,90 - 4,11 (1H, m), 4,36 (1H, brs), 4,78 - 4,92 (4H, m), 7,34 - 7,51 (2H, m), 7,82 - 8,00 (2H, m) LC-MS 747 (MH⁺), HPLC-RT 2,73 min

Ejemplo 29

15 N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido
20 (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-N-(2-tiofen-2-il-etil)-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,79 - 1,13 (18H, m), 1,20 - 1,33
25 (2H, m), 1,85 - 2,58 (14H, m), 2,07 (3H, s), 2,97 (6H, brs), 3,03 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,36 - 3,69 (4H, m), 4,18 - 4,32 (1H, m), 4,66 - 4,80 (2H, m), 6,68 (1H, brs), 6,83 - 6,88 (1H, m), 6,91 - 6,94 (1H, m), 7,13 - 7,15 (1H, m),

7,56 (1H, brs) LC-MS 710 (MH⁺), HPLC-RT: 2,74 min

Ejemplo 30

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-metilsulfanil-N-(2-piridin-3-il-etil)-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,82 - 1,11 (18H, m), 1,20 - 1,40 (2H, m), 1,85 - 2,56 (12H, m), 2,04 (3H, s), 2,98 (6H, s), 2,89 - 3,02 (2H, m), 3,08 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,40 - 3,55 (4H, m), 3,80 - 4,50 (3H, m), 4,66 - 4,80 (2H, m), 7,67 - 7,88 (2H, brs), 8,26 - 8,38 (1H, m), 8,67 (1H, brs). LC-MS 705 (MH⁺), HPLC-RT 1,99 min.

Ejemplo 31

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-piridin-2-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-metilsulfanil-N-(2-piridin-2-il-etil)-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,81 - 1,09 (18H, m), 1,20 -

1,50 (2H, m), 1,70 - 2,70 (12H, m), 1,97 (3H, s), 2,85 -
3,12 (2Hm), 3,00 (6H, s), 3,07 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,36
- 3,86 (6H, m), 4,21 (1H, brs), 4,71 (2H, brs), 7,76 (1H,
brs), 7,89 (1H, brs), 8,03 (1H, brs), 8,34 (1H, brs), 8,68
5 (1H, brs) LC-MS 705 (MH⁺), HPLC-RT 2,00 min

Ejemplo 32

N-(1-([1-sec-Butil-2-metoxi-4-(2-(1-metilsulfanil-2-
[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-etil)-pirrolidin-1-il)-4-
oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-
10 3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del tí-
tulo se obtuvo de la reacción de condensación del ácido
(3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinami-
do)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-metilsulfanil-N-
15 piridin-4-ilmetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃). δ 0,82 - 1,40 (20H, m), 1,73 -
2,27 (7H, m), 2,12 (3H, s), 2,35 - 2,70 (5H, m), 2,96 (6H,
brs), 3,08 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,42 - 4,06 (6H, m), 4,30
(1H, brs), 4,42 - 4,57 (1H, m), 4,62 - 4,88 (3H, m), 7,88
20 (2H, brs), 8,80 (2H, brs) LC-MS. 691 (MH⁺), HPLC-RT 2,00
min

Ejemplo 33

N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-(2-[2-(3H-imidazol-4-il)-
etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il)-2-
25 metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-
dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del tí-
tulo se obtuvo de la reacción de condensación del ácid

(3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-[2-(3H-imidazol-4-il)-etil]-3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, DMSO-d₆) δ 0,74 - 1,01 (18H, m), 1,25 - 1,28 (2H, m), 1,63 - 1,88 (7H, m), 1,95 (3H, s), 1,95 - 2,33 (7H, m), 2,77 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,23 - 4,12 (7H, m), 4,50 - 4,71 (2H, m), 7,42 (1H, brs), 8,06 (1H, brs), 8,92 - 8,99 (1H, m), 9,70 (1H, brs), 14,36 (1H, br s) LC-MS 694 (MH⁺), HPLC-RT 2,06min

10 **Ejemplo 34**

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(tiazol-2-ilcarbamoyl)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

15 De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-N-tiazol-2-il-propionamida.

20 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,79 - 1,12 (18H, m), 1,20 - 1,50 (2H, m), 1,60 - 2,50 (12H, m), 2,14 (3H, s), 2,97 (6H, brs), 3,11 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,40 - 3,80 (3H, m), 4,01 (1H, brs), 4,38 (1H, brs), 4,67 - 4,78 (2H, m), 7,07 (1H, brs), 7,48 (1H, brs), 7,65 (1H, brs), 8,62 (1H, brs) LC-
25 MS 683 (MH⁺), HPLC-RT 2,67 min

Ejemplo 35

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(naftalen-2-ilcarbamoyl)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-

butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido
5 (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-metilsulfanil-N-naftalen-2-il-3-pirrolidín-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,52 - 1,50 (20H, m), 1,95 - 2,43 (12H, m), 2,17 (3H, s), 2,78 (3H, s), 2,95 (3H, s),
10 3,27 (3H, s), 3,45 - 4,08 (4H, m), 4,42 (1H, br s), 4,72 (2H, brs), 7,41 - 7,75 (7H, m), 8,33 (1H, brs), 8,93 (1H, brs) LC-MS 726 (MH⁺), HPLC-RT 3,13 min

Ejemplo 36

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(2-ciclohexilcarbamoil-1-
15 metilsulfanil-etil)-pirrolidín-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido
20 (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-ciclohexil-3-metilsulfanil-3-pirrolidín-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,82 - 1,33 (20H, m), 1,60 - 2,00 (15H, m), 2,10 (3H, s), 2,40 - 2,60 (5H, m), 2,99 (6H, s),
25 3,07 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,50 - 3,98 (7H, m), 4,29 (1H, brs), 4,73 (2H, brs), 6,08 (1H, brs), 7,77 (1H, brs). LC-MS 682 (MH⁺), HPLC-RT 2,85 min

755
152

Ejemplo 37

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(2-{{2-(3,4-dimetoxi-fenil)-
etil}-metil-carbamoil}-1-metilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-
il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-
5 2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del tí-
tulo se obtuvo de la reacción de condensación del ácido
(3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinami-
do)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-[2-(3,4-dimetoxi-
10 fenil)-etil]-N-metil-3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-
propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,81 - 1,11 (18H, m), 1,20-
1,40 (2H, m), 1,65 - 1,94 (7H, m), 2,10 (3H, s), 2,02 -
2,51 (5H, m), 2,81 (2H, brs), 2,98 (9H, brs), 3,07 (3H, s),
15 3,31 (3H, s), 3,40 - 4,00 (6H, m), 3,87, 3,85 (6H, 2s),
4,31 (1H, m), 4,73 (2H, br s), 6,03 - 6,67 (3H, m), 7,71
(1H, brs) LC-MS 778 (MH⁺), HPLC-RT 2,80 min.

Ejemplo 38

N-(1-{{1-sec-Butil-4-(2-(2-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-
20 etilcarbamoil}-1-metilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il)-2-
metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-
dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del tí-
tulo se obtuvo de la reacción de condensación del ácido
25 (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-vali-
namido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-[2-(3,4-dimetoxi-
fenil)-etil]-3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionami-
da

456
153

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,78 - 1,15 (18H, m), 1,20 - 1,40 (2H, m), 1,62 - 2,48 (12H, m), 2,06 (3H, s), 2,78 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,96 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,35 - 3,76 (5H, m), 3,86 (6H, s), 3,92 - 4,10 (1H, m), 4,15 - 4,30 (1H, m), 4,68 - 4,80 (1H, m), 6,40 (1H, brs), 6,72 - 6,81 (3H, m), 7,42 (1H, brs) LC-MS 764 (MH⁺), HPLC-RT 2,69 min

Ejemplo 39

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(1-pentil-sulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-pentilsulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,81-1,62 (27H, m), 1,72-2,40 (12H, m), 2,44-2,59 (5H, m), 2,73-2,90 (2H, m), 2,95 (6H, s), 3,02 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,30-3,86 (4H, m), 4,01-4,20 (2H, m), 4,73 (2H, brs), 7,18-7,28 (5H, m) LC-MS 760 (M⁺), HPLC-RT 3,71 min (Waters)

Ejemplo 40

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-[1-(naftalen-2-il-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título

457
154

tulo se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-(naftalen-2-il-sulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

5 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,70-1,20 (18H, m), 1,40-2,60 (15H, m), 2,77 (2H, t, J=5,0Hz), 2,94 (6H, s), 2,96 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,50-3,80 (4H, m), 4,30-4,40 (2H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 7,05-7,80 (12H, m). LC-MS: 816 (M⁺), 817 (M+H⁺), HPLC-RT 3,90 min (Waters)

10 **Ejemplo 41**

N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-fluoro-bencil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

15 De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-(4-fluoro-bencil-sulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

20 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,80-1,20 (18H, m), 1,30-2,20 (12H, m), 2,30-2,70 (5H, m), 2,88 (2H, m), 2,96 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,30-4,90 (4H, m), 4,00-4,25 (2H, m), 4,74 (2H, m), 6,92-7,32 (9H, m) LC-MS 798 (M⁺), 799 (M+H⁺), HPLC-RT 3,21 min

25 **Ejemplo 42**

N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(furan-2-il-metilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-

metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-(furan-2-ilmetil-sulfanil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,70-1,20 (18H, m), 1,20-1,90 (12H, m), 1,90-2,55 (5H, m), 2,82 (2H, t, 6,9Hz), 2,96 (6H, s), 3,08 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,31-3,84 (4H, m), 4,05-4,27 (2H, m), 4,62-4,74 (2H, m), 6,18-6,55 (3H, m), 7,19-7,31 (5H, m) LC-MS 770 (M⁺), 771 (M+H⁺), HPLC-RT: 3,42 min (Waters)

Ejemplo 43

N-(1-([1-sec-Butil-2-metoxi-4-(2-{2-[2-(4-metoxifenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-[2-(4-metoxifenil)-etil]-3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃). δ 0,70-1,20 (18H, m), 1,20-1,90 (12H, m), 2,07 (3H, s), 2,30-2,70 (3H, t, J=7,3 Hz), 2,95 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,40-3,70 (4H, m), 3,78 (3H, s), 4,00-4,30 (2H, m), 4,75 (2H, m), 6,82 (2H, d, J=8,6Hz), 7,11 (2H, d, J=8,6Hz). LC-MS: 734 (M⁺), 735 (M+H⁺), HPLC-RT 2,88 min

156

Ejemplo 44

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-

5 dimetilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-N-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencil)-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,70-1,10 (18H, m), 1,20-2,00 (12H, m), 2,10 (3H, s), 2,30-2,70 (3H, m), 2,95 (6H, s), 3,01 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,54 (2H, m), 3,70-4,20 (2H, m), 4,30-4,80 (4H, m), 7,43 (2H, d, J=7,9Hz), 7,98 (2H, d, J=7,9Hz), 8,69 (1H, d, J=5,3 Hz). LC-MS 774 (M⁺), 775 (M+H⁺), HPLC-RT 2,92 min

Ejemplo 45

N-{1-[(4-{2-[2-(1-Bencil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-amino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo de la reacción de condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y N-(1-bencil-piperidin-4-il)-3-metilsulfanil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,70-1,20 (22H, m), 1,70-

2,80 (15H, m), 2,06 (3H, s), 2,96 (9H, s), 3,33 (3H, s),
3,40-4,05 (6H, m), 4,20-4,40 (5H, m), 4,70 (2H, brs), 7,44
(5H, m) LC-MS 773 (M⁺), HPLC-RT 2,33 min

Ejemplo 46

5 N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfinil-2-fenetil-
carbamoyl-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-
metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-
butiramida

Preparación de éster terc-butílico del ácido 2-
10 (metanosulfinil-2-fenetilcarbamoyl-etil)-pirrolidina-1-
carboxílico

A una solución agitada de éster terc-butílico del áci-
do 2-(metanosulfanil-2-fenetilcarbamoyl-etil)-pirrolidina-
1-carboxílico (62 mg, 0,158 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se añadió
15 mCPBA (30 mg, 0,174 mmol) a 0° Tras esto se agitó a 0°
durante 1hr, la mezcla se trató con NaOHac 1N, se extrajo
con AcOEt, se lavó con NaClac saturada, se secó (MgSO₄) y
se concentró al vacío El residuo resultante se purificó
por TLC preparativa (CH₂Cl₂ MeOH= 95.5) para dar éster terc-
20 butílico del ácido 2-(metanosulfinil-2-fenetilcarbamoyl-
etil)-pirrolidina-1-carboxílico (39 mg, 61%) en forma de
aceite incoloro

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 1,46(9H, s), 1,20-1,39(2H,
m), 1,62-2,40 (6H, m), 2,47(3H, s), 2,83(2H, t, J=6,9 Hz),
25 3,13-3,33(1H, m), 3,35-3,70(3H, m), 3,75-3,95(1H, m), 3,95-
4,15(1H, m), 7,10-7,38(5H, m) LC-MS. 409 (M⁺), HPLC-RT
2,99 min

El compuesto del título se obtuvo de una manera análo-

158

ga a la del Ejemplo 1 a través de la condensación de ácido
(3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinami-
do)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-metanosulfinil -N-
fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

5 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,65-1,09 (15H, m), 1,12
(3H, d, J=6,0 Hz), 1,27-2,72 (15H, m), 2,53 (3H, s), 2,82
(2H, t, J=6,9 Hz), 2,94 (6H, s), 3,03 (3H, s), 3,29 (3H,
s), 3,25-3,65 (4H, m), 3,70-4,05 (1H, m), 4,30-4,50 (1H,
m), 4,60-4,85 (2H, m), 6,95-7,37 (5H, m). LC-MS 720 (MH⁺),
10 HPLC-RT 2,50 min

Ejemplo 47

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfonyl-2-fenetil-
carbamoyl-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-
metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-
15 butiramida

Preparación de éster terc-butílico del ácido 2-
(metanosulfonyl-2-fenetilcarbamoyl-etil)-pirrolidina-1-
carboxílico

A una solución agitada de éster terc-butílico del áci-
20 do 2-(metanosulfanyl-2-fenetilcarbamoyl-etil)-pirrolidina-
1-carboxílico (130 mg, 0,331 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se añadió
mCPBA (286 mg, 1,66 mmol) 0°C. Tras esto se agitó a tempe-
ratura ambiente durante 2hr, la mezcla se trató con NaO-
Hac 1N, se extrajo con AcOEt, se lavó con NaClac. satur-
25 da, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo
resultante se purificó por TLC preparativa (n-
Hex AcOEt=1:3) para dar éster terc-butílico del ácido 2-
(metanosulfonyl-2-fenetilcarbamoyl-etil)-pirrolidina-1-

carboxílico (140 mg, cant) en forma de aceite incoloro.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 1,44(9H, s), 1,65-2,80 (6H, m), 2,82(2H, t, J=6,9 Hz), 2,90(3H, s), 3,00-4,00 (5H, m), 4,20-4,40(1H, m), 5,40-5,74(1H, m), 7,05-7,40(5H, m).

5 LC-MS 425 (MH⁺), HPLC-RT 3,45 min

El compuesto del título se obtuvo de una manera análoga a la del Ejemplo 1 a través de la condensación del ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-metanosulfonil--N-

10 fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,65-1,09 (15H, m), 1,14 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,25-2,85 (17H, m), 2,94 (6H, s), 2,96 (3H, s), 2,99 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,25-3,92 (5H, m), 4,00-4,25 (1H, m), 4,50-4,80 (2H, m), 7,05-7,38 (5H, m).

15 LC-MS 736 (MH⁺), HPLC-RT 2,67 min

Ejemplo 48

N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metilcarbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida

20 A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido 2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidina-1-carboxílico (1,15 g, 2,93 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió TFA a 0°C. Tras esto se agitó a 0°C durante 30 min, la mezcla se evaporó al vacío para dar 3-metilsulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida sal TFA en forma de aceite
25 bruto (1,87 g), que se usó sin otra purificación en el próximo paso [Los diastereómeros se separaron por HPLC preparativa (columna ODS-80Ts, eluyente 79/21 H₂O:CH₃CN/0,05%

TFA)]

A una solución agitada de ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N-benciloxycarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico (1,12g, 2,05 mmol) que se preparó de acuerdo con el método de la literatura (Chem Pharm Bull, 43(10), 1706-1718, 1995) y la 3-metilsulfanil-N-fenetil-3-pirrolidín-2-il-propionamida sal TFA bruta (1,31 g, 2,05 mmol) obtenida anteriormente en CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadieron diisopropiletilamina (3,58 mL, 20,5 mmol), WSCI ácido monoclorhídrico (511 mg, 2,67 mmol), HOBT monohidrato (408 mg, 2,67 mmol) a 0°C. Tras esto se agitó a temperatura ambiente durante 16 hr, la mezcla se evaporó al vacío y se secó al vacío para dar éster bencílico del ácido {1-[1-({1-sec-butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidín-1-il]-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-metil-propil}-metil-carbámico (2,19 g) en forma de aceite bruto, que se usó sin otra purificación en el próximo paso.

A una solución agitada de éster bencílico del ácido {1-[1-({1-sec-butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidín-1-il]-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-metil-propil}-metil-carbámico (1,1 g) obtenido anteriormente en tBuOH (36 ml) y H₂O (4 ml) se añadió Pd(OH)₂ en carbono (ca. 20 p%, 1 g) a temperatura ambiente y entonces la mezcla se guardó bajo atmósfera de H₂. Tras esto se agitó a temperatura ambiente durante 14 hr, la mezcla se filtró a través de un filtro de celite y se lavó con MeOH. El filtrado y los lavados se

combinaron y se concentró al vacío para dar la goma bruta (1,01 g), que se purificó por HPLC preparativa (columna: ODS-80Ts, eluyente 57/43 H₂O.CH₃CN/0,05% TFA). Las fracciones apropiadas se liofilizaron para obtener el compuesto del título en forma de polvo amorfo blanco (388 mg, 47%)

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,81 (3H, t, J=6,93 Hz), 0,85-1,13(15H, m), 1,22-1,42(2H, m), 1,51-2,18(10H, m), 2,02(3H, s), 2,2-2,49(3H, m), 2,71(3H, s), 2,81(2H, t, J=6,6 Hz), 2,92(3H, s), 3,29(3H, s), 3,33-3,95(4H, m), 4,02-4,16(1H, m), 4,16-4,32(1H, m), 4,56-4,97(2H, m), 6,59(1H, brs), 7,07-7,38(5H, m), 7,60(1H, brs), LC-MS· 690 (MH⁺), HPLC-RT 2,76 min (isómero R)

Los siguientes compuestos (Ejemplos 49-53) se obtuvieron de una manera análoga a la del Ejemplo 48

15 Ejemplo 49

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida

20 De un modo similar al Ejemplo 48, el compuesto del título se obtuvo partiendo de ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N-benciloxicarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-etilsulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

25 ¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,68-1,10 (18H, m), 1,16 (3H, t, J=7,3Hz), 1,20-1,42 (2H, m), 1,55-2,18 (10H, m), 2,18-2,60(3H, m), 2,49 (2H, t, J=7,2Hz), 2,71 (3H, s), 2,83 (2H, t, J=6,9Hz), 3,03 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,20-3,78(4H,

m), 3,97-4,12 (1H, m), 4,12-4,28(1H, m), 4,65-4,90 (2H, m),
7,08-7,32 (5H, m) LC-MS 704 (MH⁺), HPLC-RT 2,87 min
(isómero R)

Ejemplo 50

5 N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetil-
carbamoil-1-fenilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-
metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-
butiramida

De un modo similar al Ejemplo 48, el compuesto del tí-
10 tulo se obtuvo partiendo de ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N-
benciloxycarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-
3-metoxi-5-metilheptanoico y N-fenetil-3-fenilsulfanil-3-
pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃)· δ 0,65-1,15 (18H, m), 1,18-
15 2,58 (15H, m), 2,71 (3H, s), 2,60-2,85 (2H, m), 3,03 (3H,
s), 3,21 (3H, s), 3,22-3,95 (4H, m), 3,98-4,42 (2H, m),
4,50-4,85 (2H, m), 7,05-7,42 (10H, m). LC-MS· 752 (MH⁺),
HPLC-RT 3,08 min (isómero R)

Ejemplo 51

20 N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-
fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-
butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-
metilamino-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 48, el compuesto del tí-
25 tulo se obtuvo partiendo de ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N-
benciloxycarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-
3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-terc-butilsulfanil-N-
fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃): δ 0,65-1,40 (18H, m), 1,25 (9H, s), 1,50-2,65 (15H, m), 2,72 (3H, s), 2,75-2,95 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,29-3,80 (4H, m), 3,92-4,22 (2H, m), 4,60-4,95 (2H, m), 7,00-7,40 (5H, m) LC-MS
5 732 (MH⁺), HPLC-RT 3,25 min (isómero R)

Ejemplo 52

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-isopropilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metil-
10 amino-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 48, el compuesto del título se obtuvo partiendo de ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N-benciloxicarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-isopropilsulfanil-N-fenetil-
15 3-pirrolidin-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,81(3H, t, 6,92 Hz), 0,88-1,11(15H, m), 1,11-1,45(8H, m), 1,50-2,21(11H, m), 2,21-2,60(3H, m), 2,71(3H, s), 2,84(3H, t, J=6,93 Hz), 3,03(3H, s), 3,32(3H, s), 3,39-3,78(4H, m), 3,93-4,29(2H, m), 4,63-
20 4,90(2H, m), 6,70(1H, brs), 7,07-7,36(5H, m), 7,64(1H, brs) LC-MS 718 (MH⁺), HPLC-RT 2,97 min. (isómero R)

Ejemplo 53

N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-{2-[2-fenetilcarbamoil-1-(2-metil-propano-2-sulfonil)-etil]-pirrolidin-1-il}-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-3-metil-2-metilamino-butiramida
25

De un modo similar al Ejemplo 48, el compuesto del título se obtuvo partiendo de ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N-

163
164

benciloxycarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-
3-metoxi-5-metilheptanoico y 3-(2-metil-propano-2-
sulfonil)-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,81(3H, t, J=6,93 Hz),
5 0,85-1,17(15H, m), 1,17-1,52(2H, m), 1,18(9H, s), 1,52-
2,59(13H, m), 2,71(3H, s), 2,79(2H, t, J=6,93Hz), 2,92(3H,
s), 3,10-3,76(4H, m), 3,29(3H, s), 3,85-4,41(2H, m), 4,52-
4,90(2H, m), 6,41(1H, brs), 7,00-7,36(5H, m), 7,51(1H,
brs) LC-MS 764 (MH⁺), HPLC-RT. 2,81 min. (isómero R)

10 Ejemplo 54

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfonil-2-fenetil-
carbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-
metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-
butiramida

15 A una solución agitada de éster bencilico del ácido
{1-[1-({1-sec-butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-
fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-
carbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-metil-propil}-metil-
carbámico (0,35 g) en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió MCPBA (80%:
20 356 mg, 1,65 mmol) a temperatura ambiente. Tras esto se
agitó a temperatura ambiente durante 4hr, la mezcla se tra-
tó con 5N NaOH (10 ml), se extrajo con AcOEt, se lavó con
H₂O, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar éster
bencilico del ácido {1-[1-({1-sec-butil-2-metoxi-4-[2-(1-
25 metilsulfonil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-
oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-
metil-propil}-metil-carbámico (311 mg) en forma de aceite
bruto, que se usó sin otra purificación en el próximo paso.

XLB
165

A una solución agitada del éster bencílico del ácido
{1-[1-({1-sec-butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfonil-2-
fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-
carbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-metil-propil}-metil-
5 carbámico bruto (311 mg) obtenido anteriormente en tBuOH (9
ml) y H₂O (1 ml) se añadió Pd(OH)₂ en carbono (ca 20 p%, 1
g) a temperatura ambiente y entonces la mezcla se guardó en
atmósfera de H₂. Tras esto se agitó a temperatura ambiente
durante 13,5 hr, la mezcla se filtró a través de un filtro
10 de celite y se lavó con MeOH. El filtrado y los lavados se
combinaron y se concentró al vacío para dar la goma bruta
(285 mg), que se purificó por HPLC preparativa (columna:
ODS-80Ts, eluyente 40/30 H₂O : CH₃CN/0,05% TFA). Las frac-
ciones apropiadas se liofilizaron para dar el compuesto del
15 título en forma de polvo blanco amorfo (160 mg, 58%)

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,49-1,14(18H, m), 1,20-
1,39(2H, m), 1,48-2,59(13H, m), 2,71(3H, s), 2,77(2H, d,
J=6,6 Hz), 2,95(3H, s), 3,01(3H, s), 3,02-3,98(4H, m),
3,28(3H, s), 4,02-4,38(2H, m), 4,42-4,95(2H, m), 6,27(1H,
20 brs), 7,02-7,40(5H, m), 7,81(1H, brs). LC-MS 722 (MH⁺),
HPLC-RT 2,61 min (isómero R)

Los siguientes compuestos (Ejemplos 55-57) se obtuvie-
ron de forma análoga a la del Ejemplo 54.

Ejemplo 55

25 N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etanosulfonil-2-fenetil-
carbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-
metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-
butiramida

169
166

De un modo similar al Ejempl 54, el compuesto del título se obtuvo partiendo de la oxidación de éster bencílico del ácido {1-[1-({1-sec-butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidín-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-carbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-metil-propil}-metil-carbámico con mCPBA seguido de hidrogenólisis

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,70-1,18 (18H, m), 1,38 (3H, t, J=7,3Hz), 1,20-1,43 (2H, m), 1,55-2,86 (13H, m), 2,71 (3H, s), 2,78 (2H, t, J=7,3Hz), 3,00 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,02-3,81 (6H, m), 3,81-3,97 (1H, m), 4,10-4,22 (1H, m), 4,55-4,88 (2H, m), 7,08-7,39 (5H, m) LC-MS· 736 (MH⁺), HPLC-RT 2,68 min (isómero R)

Ejemplo 56

15 N-[1-({4-[2-(1-Benzenesulfonil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidín-1-il]-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 54, el compuesto del título se obtuvo partiendo de la oxidación de éster bencílico del ácido {1-[1-({1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilcarbamoil-1-fenilsulfanil-etil)-pirrolidín-1-il]-butyl}-metil-carbamoil)-2-metil-propilcarbamoil]-2-metil-propil}-metil-carbámico con mCPBA seguido de hidrogenólisis

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,65-1,18 (18H, m), 1,30-2,60 (15H, m), 2,71 (3H, s), 2,60-2,80 (2H, m), 2,99 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,10-3,75 (4H, m), 3,88-4,17 (2H, m),

92
167

4,60-4,88 (2H, m), 7,00-7,32 (5H, m), 7,40-7,75 (3H, m),
7,89 (1H, d, J=7,3 Hz) LC-MS 784 (MH⁺), HPLC-RT. 2,92 min
(isómero R)

Ejemplo 57

5 N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-{2-[2-
fenetilcarbamoil-1-(propano-2-sulfonil)-etil]-pirrolidin-1-
il}-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-3-metil-2-
metilamino-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 54, el compuesto del tí-
10 tulo se obtuvo partiendo de la oxidación de éster bencílico
del ácido {1-[1-[(1-sec-butil-4-[2-(1-isopropilsulfanil-2-
fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-
butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propilcarbamoil]-2-metil-
propil}-metil-carbámico con MCPBA seguido de hidrogenóli-
15 sis

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,81(3H, t, J=6,93 Hz),
0,85-1,15(15H, m), 1,15-1,49(8H, m), 1,50-2,67(13H, m),
2,71(3H, s), 2,78(2H, t, J=6,92 Hz), 3,00(3H, s), 3,10-
3,79(4H, m), 3,28(3H, s), 3,95-4,37(2H, m), 4,45-4,98(2H,
20 m), 6,31(1H, brs), 7,02-7,38(5H, m), 7,54(1H, brs). LC-MS:
750 (MH⁺), HPLC-RT 2,72 min (isómero R)

Ejemplo 58

N-[1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-
fenetilcarbamoil-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil)-
25 metil-carbamoil]-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-
butiramida

Preparación de éster terc-butílico del ácido 2-(1-
metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-propil)-pirrolidina-1-

carboxílico

A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido (S)-2-(2-metoxycarbonilo-propenil)-pirrolidina-1-carboxílico (200 mg, 0.71 mmol) en THF (3 ml) se añadió NaSMe (95%, 156 mg, 2.12 mmol) a temperatura ambiente. Tras esto, se agitó en un tubo sellado a 150°C durante 14 hr, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se trató con HCl 1N (20 ml), se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar éster terc-butílico del ácido 2-(2-carboxi-1-metilsulfanil-propil)pirrolidina-carboxílico (223 mg) en forma de un aceite bruto, que se usó sin otra purificación en el próximo paso.

A una solución agitada del éster terc-butílico del ácido 2-(2-carboxi-1-metilsulfanil-propil)-pirrolidina-1-carboxílico bruto (223 mg) obtenido anteriormente en CH₂Cl₂ (3 ml) se añadió fenetilamina (0.18 mL, 1.41 mmol) WSCI monohidrocloreuro (203 mg, 1.06 mmol), HOBT monohidrato (162 mg, 1.06 mmol) y diisopropiletilamina (0.37 mL, 2.12 mmol) a temperatura ambiente. Tras esto, se agitó a temperatura ambiente por 4.5 hr, la mezcla se trató con HCl 1N (20 ml), se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar el aceite bruto, que se purificó por cromatografía flash en columna (hexano AcOEt = 3:1) para dar éster terc-butílico del ácido 2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-propil)-pirrolidina-1-carboxílico en forma de aceite (123 mg, 43%).

El compuesto del título se obtuvo por un método análogo al del Ejemplo 1 a través de la condensación del ácido (3R*,4S*, 5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanóico y 2-metil-3-metilsulfanil-N-fenetil-3-pirrolidin-2-il-propionamida preparada de su N-Boc derivado obtenido anteriormente.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (6H, d, J=7.6 Hz), 1.45 (9H, s), 1.58-2.25 (4H, m), 2.26-2.45 (4H, m), 2.84 (2H, t, J=6.93 Hz), 3.13-3.75 (5H, m), 3.83-4.04 (1H, m), 6.03 (1H, brs), 7.08-7.40 (5H, m). LC-MS 407 (MH⁺), HPLC-RT 4.06 min.

Los siguientes Ejemplos ilustran preparaciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado por la presente invención

Ejemplo 59

N- (1- ({ 1-sec-Butil-2-metoxi-4- [2- (1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-propil)-pirrolidina-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-metilamino-3-metil-butiramida

De un modo similar al Ejemplo 48, el compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (3R*, 4S*, 5S*)-4-[N-benciloxycarbonil-N-metil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanóico y 3-metilsulfanil-N-fenetil-3-pirrolidina-2-il-propionamida

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,60-1,16 (18H, m), 1,16-1,42 (5H, m), 1,50-2,10 (9H, m), 2,07 (3H, s), 2,15-2,52 (3H, m), 2,72 (3H, s), 2,69-2,88 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,26-3,77 (4H, m), 3,99-4,18 (1H, m), 4,18-4,30 (1H, m), 4,59-5,89 (2H, m), 7,02-7,36 (4H, m) LC-MS 704 (MH⁺), HPLC-RT 2,88 min

Ejemplo 60

N- (1- { [1-sec-Butil-4- (2- { 2- [2- (3-hidroxil-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidina-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

Preparación de éster terc-butílico del ácido (2S)-2[(1R,2S)-2-benciloxycarbonil-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico

A una solución agitada de AcSMe (24,4 g, 0,27 mol) en THF (580 ml) enfriada en un baño de hielo se añadió KOEt (22,8 g, 0,27 mol) Tras esto se agitó por 3,5 h a temperatura ambiente, se añadieron de manera sucesiva a la mezcla fenol (11,9 ml, 0,14 mol) y una solución de éster terc-butílico del ácido (2S)-2-(2-benciloxycarbonil-propenil)-pirrolidina-1-carboxílico (15,6 g, 0,045 mol) en

170

THF (50 ml) Tras 45 min, la mezcla se trató con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se concentró al vacío El residuo se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó con solución acuosa de NaOH 1N (300 ml x 3) y salmuera saturada (200 ml) La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y entonces se concentró al vacío El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (hexano/EtOAc=9/1) para dar éster terc-butílico del ácido (2S)-2-(2-[(1R,2S)-2-benciloxicarbonil-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico que estaba contaminado con PhOH LA fracción colectada que incluía éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-benciloxicarbonil-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico, se lavó con solución acuosa de NaOH 5N (300 ml) y H_2O (300 ml) para remover el fenol y se secó sobre Mg SO_4 anhidro La capa orgánica se concentró al vacío para obtener éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-benciloxicarbonil-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico (12,5 g, 70%)

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,10-1,39 (m, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,69-1,76 (m, 1H), 1,81-1,97 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,52-2,68 (m, 1H), 3,12-3,25 (m, 1H + 5/9H), 3,34-3,62 (m, 1H+ 4/9H), 3,82-4,04 (m, 1H), 5,04-5,26 (m, 2H), 7,26-7,40 (m, 5H) (mezcla de dos isómeros rotacionales), MS (ES) m/z 416 (M^+Na), HPLC (rt) 3 08 min

Preparación de éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-Carboxi-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico

Una mezcla de éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-benciloxicarbonil-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico (4,4 g, 11,2 mmol) y $\text{Pd}(\text{OH})_2$ en carbono (ca 20% en p, 2,0 g) en EtOH (50 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de H_2 Tras esto se agitó a temperatura ambiente por 14 hr, la mezcla se filtró a través de un tapón de celita y se lavó con MeOH El filtrado y los lavados se combinaron y concentraron al vacío para dar una goma, que se purificó por cromatografía

174
171

flash en columna (hexano AcOEt=1 1) para dar éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-carboxi-1-metansulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico en forma de una goma (3,39 g, 98%)

^1H RMN (270MHz, CDCl_3) δ 1,39 (3H, d, $J=5,94\text{Hz}$), 1,45 (9H, s), 1,58-2,01 (5H m), 2,12 (3H, s), 2,47-2,69 (1H,m), 3,11-3,75 (2H, m), 3,92-4,16 (1H,m), LC-MS 304 (MH^+), HPLC-RT 3,45 min

Preparación de éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-[2-(3-hidroxi-fenil)etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico

A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-Carboxi-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico (1,7 g, 5,6 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) se añadió bromohidratod e 3-hidroxifeniletilamina (2,44 g, 11,2 mmol), BOP (3,72g, 8,4 mmol), HOBT (1,29 g, 8,4 mmol) y diisopropiletilamina (4,88 mL, 28,0 mmol) a temperatura ambiente Tras esto se agitó a temperatura ambiente por 2 hr, la mezcla se trató con HCl 1N (80 mL x 3), se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO_4) y se concentró al vacío para dar un aceite bruto, que se purificó por cromatografía flash en columna (hexano AcOEt=1 1) para dar éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico en forma de una goma (2,07 g, 87%)

^1H RMN (270MHz, CDCl_3) δ 1,26-1,35 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,70-1,97 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,24-2,41 (m, 1H), 2,67-2,83 (m, 2H), 3,08-3,36 (m, 12) 3,45-3,66 (m, 2H), 3,77-3,91 (m, 1H), 3,98-4,10 (m, 1H), 5,80 (br, 1H), 6,65-6,80 8m, 2H), 6,92 (brs, 1H), 7,18 (t, $J=7,8\text{Hz}$, 1H), 7,86 (br, 1H), MS (ES) m/z 423 ($\text{M}^+ + 1$), HPLC-RT 3,57 min

172

Preparación del compuesto del título

De modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un esteroisómero sencillo de la reacción de condensación de ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanóico y éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-[2-(3-hidroxifenil)-etilcarbamoyl]-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico. La estereoquímica del producto se mantuvo como se indicó en cada componente.

¹H RMN (270MHz, CDCl₃) δ 0,82 (3H, d, J=6,92Hz), 0,81-1,17 (15H, m), 1,17-1,41 (8H, m), 1,50-2,10 (9H, m), 2,05 (3H, s), 2,10-2,65 (3H, m), 2,65-2,84 (2H, m), 2,99 (6H, s), 3,11 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,22-3,60 (4H, m), 3,62-3,92 (1H, m), 3,92-4,11 (1H, m), 4,55-4,81 (2H, m), 6,60-6,85 (3H, m), 7,14 (1H, J=7,59Hz). LC-MS 734 (MH⁺), HPLC-RT 2,67 min.

Ejemplo 61

N-[1-[(1-sec-Butil-4-[2-(2-[(2-(3-hidroxifenil)-etil]-metil-carbamoyl)-1-metansulfanil-propil]-pirrolidina-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida]

Preparación de éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-[(2-(3-hidroxifenil)-etil]-metil-carbamoyl)-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico

A una solución agitada de éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-carboxi-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico (1,70 g, 5,6 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) se añadió bromhidrato de 3-hidroxifenetilamina (2,44g, 11,2 mmol), BOP (3,72g, 8,4 mmol), HOBT (1,29 g, 8,4 mmol) y diisopropiletilamina (4,88 mL, 28,0 mmol) a temperatura ambiente. Tras esto se agitó a temperatura ambiente por 2 hr, la mezcla se trató con HCl 1N (80 mL x 3), se extrajo con AcOEt, se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío para dar un aceite bruto (3,83 g), que entonces se purificó por cromatografía flash en columna (hexano AcOEt=1:1) para dar

éster terc-butílico del ácido (2S)-2-((1R,2S)-2-{[2-(3-hidroxifenil)-etil-metil-carbamoil]-1-metilsulfanil-propil)-pirrolidina-1-carboxílico en forma de una goma (1,38 g, 56%)

¹H RMN (270MHz, CDCl₃) δ 1,27 (3H, d, J=7,26Hz), 1,30-1,56 (9H, m), 1,5-2,1 (5H, m), 1,99-2,33 (3H, m), 2,49-2,80 (1H, m), 1,90-2,88 (2H, m), 2,88-3,56 (3H, m), 3,56-4,15 (1H, m), 6,52-6,89 (3H, m), 7,00-7,21 (1H, m), LC-MS 437 (MH⁺), HPLC-RT 3,90 min

Preparación del compuesto del título

De modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un esteroisómero sencillo de la reacción de condensación de ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanóico y éster terc-butílico del ácido (2S)-2-((1R,2S)-2-{[2-(3-hidroxifenil)-etil]-metil-carbamoil}-1-metilsulfanil-propil)-pirrolidina-1-carboxílico. La estereoquímica del producto se mantuvo como se indicó en cada componente.

¹H RMN (270MHz, CDCl₃) δ 0,62-1,17 (18H, m), 1,17-1,42 (5H, m), 1,45-2,10 (9H, m), 1,91-2,11 (3H, m), 2,11-2,62 (3H, m), 2,70-2,84 (2H, m), 2,99 (6H, s), 3,06 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,20-3,65 (4H, m), 3,77-4,25 (2H, m), 4,40-4,95 (2H, m), 6,7,83 (3H, m), 6,92-7,18 (1H, m) LC-MS 748 (MH⁺), HPLC-RT 2,78 min

Ejemplo 62

N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-{[2-(3-hidroxifenil)-etil]-metil-carbamoil}-propil)-pirrolidina-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

Preparación de éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-benciloxycarbonil-1-etilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico

A una suspensión agitada de t-BuOK (609 mg, 5,43 mmol) en THF (90 ml) se añadió EtSH (8,04 ml, 0,11 mol). Tras

esto se agitó por 30 min a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla una solución de éster terc-butílico del ácido (2S)-2-(2-benciloxicarbonil-propenil)-pirrolidina-1-carboxílico (3,75 g, 10,8 mmol) en THF (75 mL) Después de 2,5 hr, la mezcla se trató con solución acuosa saturada de NH_4Cl y luego se concentró al vacío El residuo se diluyó con EtOAc (400 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (150 ml), solución acuosa saturada de NaHCO_3 (150 ml) y H_2O 8150 ml) La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y luego se concentró al vacío El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (hexano EtOAc=12/1 a 8/1) para dar éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-benciloxicarbonil-1-etilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico (3,66 g, 83%)

^1H RMN (400MHz, CDCl_3) δ 1,19 (t, $J=7,4\text{Hz}$, 3H), 1,28-1,40 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,78-2,00 (m, 3H), 2,41-2,64 (m, 3H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,32-3,65 (m, 2H), 3,76-4,00 (m, 1H), 5,04-5,23 (m, 2H), 7,26-7,41 (m, 5H) (mezcla de dos isómeros rotacionales), MS (ES) m/z 430 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), HPLC-RT 3,20 min

Preparación de éster terc-butílico del ácido (2S)-2-((1R,2S)-1-etilsulfanil-2-[[2-(3-hidroxifenil)-etil]-metil-carbamoyl]-propil)-pirrolidina-1-carboxílico

De modo similar al Ejemplo 61, el éster terc-butílico del ácido (2S)-2-((1R,2S)-1-etilsulfanil-2-[[2-(3-hidroxifenil)-etil]-metil-carbamoyl]-propil)-pirrolidina-1-carboxílico se preparó del éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-benciloxicarbonil-1-etilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico a través de hidrogenólisis seguido de amidación con bromhidrato de 3-hidroxifenetoxilamina

^1H RMN (270MHz, CDCl_3) δ 1,05-1,55 (15H, m), 1,55-2,35 (5H, m), 2,38-2,70 (2H, m), 2,70-3,00 (5H, m), 3,05-4,28 (6H, m), 6,50-6,90 (3H, m), 7,00-7,23 (1H, m), LC-MS 451 (MH^+), HPLC-RT 4,12 min

473
175

Preparación del compuesto del título

De modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un esteroisómero sencillo de la reacción de condensación de ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanóico y éster terc-butílico del ácido (2S)-2-((1R,2S)-1-etilsulfanil-2-{[2-(3-hidroxifenil)-etil]-metil-carbamoyl}-propil)-pirrolidina-1-carboxílico. La estereoquímica del producto se mantuvo como se indicó en cada componente.

¹H RMN (270MHz, CD₃OD) δ 0,75-1,50 (26H, m), 1,55-2,85 (13H, m), 2,85-3,20 (12H, m), 3,25-4,25 (10H, m), 4,55-4,92 (2H, m), 6,48-6,78 (3H, m), 6,92-7,18 (1H, m), LC-MS 762 (MH⁺), HPLC-RT 2,94 min

Ejemplo 63

N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-etilsulfanil-2-[2-(3-hidroxifenil)-etilcarbamoyl]-propil]-pirrolidina-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoyl}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

Preparación de éster terc-butílico del ácido (2S)-2-((1R,2S)-1-etilsulfanil-2-[2-(3-hidroxifenil)-etilcarbamoyl]-propil)-pirrolidina-1-carboxílico

De modo similar al Ejemplo 62, el éster terc-butílico del ácido (2S)-2-((1R,2S)-1-etilsulfanil-2-[2-(3-hidroxifenil)-etilcarbamoyl]-propil)-pirrolidina-1-carboxílico se preparó del éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-2-benciloxicarbonil-1-etilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-carboxílico a través de hidrogenólisis seguido de amidación con bromhidrato de 3-hidroxifenetoxilamina.

¹H RMN (270MHz, CDCl₃) δ 1,20 (3H, t, J=7,3Hz), 1,31 (3H, d, 6,9Hz), 1,48 (9H, s), 1,55-2,40 (5H, m), 2,42-2,65 (2H, m), 2,67-2,85 (2H, m), 3,18-3,40 (2H, m), 3,45-3,85 (3H, m), 3,90-4,05 (1H, m), 5,99 (1H, brs), 6,62-6,80 (2H, m), 6,90 (1H, brs), 7,17 (1H, t, J=7,6Hz), LC-MS 437 (MH⁺), HPLC-RT 3,77 min

139
176

Preparación del compuesto del título

De modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo como un esteroisómero sencillo de la reacción de condensación de ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanóico y éster terc-butílico del ácido (2S)-2-[(1R,2S)-1-etilsulfanil-2-[2-(3-hidroxifenil)-etilcarbamoil]-propil]-pirrolidina-1-carboxílico. La estereoquímica del producto se mantuvo como se indicó en cada componente.

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,57-1,60 (26H, m), 1,60-2,30 (8H, m), 2,30-2,85 (7H, m), 2,95 (6H, s), 3,00-3,20 (3H, m), 3,27 (3H, s), 3,30-3,95 (5H, m), 3,95-4,30 (2H, m), 4,30-4,90 (2H, m), 6,40 (1H, brs), 6,58-6,78 (2H, m), 6,93 (1H, s), 7,12 (1H, t, J=7,6Hz), 7,79 (1H, brs), LC-MS 748 (MH⁺), HPLC-RT 2,72 min

Ejemplo 64

N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-[1-dimetilcarbamoilmetilsulfanil-2-[2-(3-hidroxifenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidina-1-il]-2-metoxi-4-oxobutil)-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

De modo similar al Ejemplo 1, el compuesto del título se obtuvo a partir de ácido (3R*,4S*,5S*)-4-[N,N-dimetil-L-valil-(N-metil-L-valinamido)]-3-metoxi-5-metilheptanóico y éster terc-butílico del ácido 2-[1-dimetilcarbamoilmetilsulfanil-2-[2-(3-hidroxifenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidina-1-carboxílico.

¹H RMN (270MHz, CD₃OD) δ 0,75-1,18 (18H, m), 1,18-2,20 (11H, m), 2,21-2,81 (5H, m), 2,90 (6H, s), 3,00-3,20 (6H, m), 3,30 (3H, s), 3,25-3,90 (7H, m), 4,00-4,30 (2H, m), 4,60-5,00 (2H, m), 6,50-6,75 (3H, m), 6,98-7,15 (1H, m), LC-MS 748 (MH⁺), HPLC-RT 2,41 min

Ejemplo 65

Éster etílico del ácido 2-[1-[1-(4-[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-

- 480
177

amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilcarbamoil-etilsulfanil}-etil-carbámico

A una solución agitada de N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-etilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida (50 mg, 0,067 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió N,N'-carbonil diimidazol (33 mg, 0,024 mmol) y piridina (0,020 ml, 0,202 mmol) a 0°C tras esto se agitó a temperatura ambiente por 24 hr, la mezcla se concentró al vacío El aceite bruto resultante se disolvió en CH₃CN (1 ml) y se añadió a la solución clorhidrato de etilamina (55 mg, 0,674 mmol) y piridina (0,067 ml, 0,676 mmol) a 0°C Tras esto, se agitó a temperatura ambiente por 15 hr, la mezcla se concentró al vacío para dar un aceite bruto, que se purificó por HPLC preparativa (columna ODS-80TS, eluyente 38 32 H₂O CH₃CN/0,05% de TFA) Las fracciones adecuadas se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de polvo amorfo (46 mg, 84%)

¹H RMN (270 MHz, CD₃OD) δ 0,57-1,18 (21H, m), 1,25-1,50 (2H, m), 1,60-2,21 (9H, m), 2,23-2,85 (9H, m), 2,86 (6H, s), 3,08 (2H, q), 3,14 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,30-3,95 (5H, m), 3,95-4,25 (2H, m), 4,60-4,95 (2H, m), 7,10-7,35 (5H, m), LC-MS 805 (MH⁺), HPLC-RT 2,73 min

Ejemplo 66

Éster etílico del ácido 3-(2-{3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidina-2-il]-2-metil-3-metilsulfanil-propionilamino}etil)-fenil-carbámico

A una solución agitada de N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-propil]-pirrolidina-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida (30 mg, 0,035 mmol) en CH₂Cl₂ (0,5 ml) se añadieron isocianato de etilo (0,042 mL, 0,53 mmol) y diisopropiletilamina (0,062 mL, 0,35 mmol) a temperatura

178

ambiente Tras esto se agitó a temperatura ambiente por 13 hr, la mezcla se concentró al vacío, para dar un aceite bruto (58 mg), que se purificó por HPLC preparativa (columna ODS-80Ts, eluyente 35/35 H₂O CH₃CN/0,05% de TFA) Las fracciones adecuadas se liofilizaron para dar el compuesto del título en forma de polvo amorfo (13 mg, 39%)

¹H RMN (270 MHz, CDCl₃) δ 0,68-1,19 (18H, m), 1,15-1,46 (8H, m), 1,50-2,10 (9H, m), 2,07 (3H, s), 2,10-2,68 (3H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 2,94 (6H, s), 3,03 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,30-3,78 (4H, m), 3,95 (2H, q, J=6,93Hz), 3,80-4,08 (1H, m), 4,08-4,37 (1H, m), 4,59-5,86 (2H, m), 6,81-7,09 (3H, m), 7,12-7,29 (1H, m), LC-MS 805 (MH⁺), HPLC-RT 2,70 min

Los siguientes Ejemplos ilustran preparaciones farmacéuticas que contienen un compuesto proporcionado por la presente invención

Ejemplo 67

Formación de Comprimidos

Ingredientes	mg/comprimid		
N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metilcarbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida	5	25	100
Lactosa anhidra	103	83	35
croscarmelosa sódica	6	6	8
povidona K30	5	5	6
Estearato magnésico	1	1	1
<u>Peso Total</u>	120	120	150

Se sellan las cápsulas de gelatina donde cada una contiene los siguientes ingredientes elaboradas mediante un método conocido

482
179

Ejemplo 68

Ingredientes	mg/comprimid		
N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida	5	25	100
lactosa hidrato	159	123	148
almidón de maíz	25	35	40
talco	10	15	10
Estearato magnésico	1	2	2
<u>Peso Total</u>	200	200	300

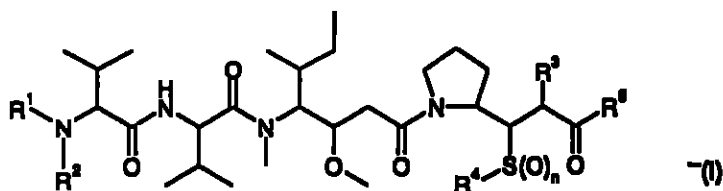
Ejemplo 69

Preparación de solución/emulsión inyectable

ingredientes	mg/ml
N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida	1 mg
glicerol	10-50 mg
lecitina	20-50 mg
aceite de soja	1,5 mg
glicerol	8-12 mg
agua	c s. ml

Reivindicaciones

1 Un compuesto de la fórmula (I),



en donde

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente hidrógen o

5 (C₁-C₄)-alquilo,

R⁴ es hidrógeno,

alquilo sustituido opcionalmente con uno a tres susti-
tuyentes seleccionados del grupo consistente en
hidroxilo, alcóxilo, amino, mono- o di-alquilamino,

10 carboxilo, alcóxicarbonilo, carbamoiloxilo,
alquilcarboniloxilo, carbamoilo, o halógeno,

alquenilo,

alquinilo,

(C₃-C₇)-cicloalquilo,

15 arilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcóxicarbonilo, carbamoilo, sulfamoilo, alquil-carboniloxilo, ciano, mono- o di-alquilamino, alquilo, alcóxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxil ,
20 tioalquilo, hidroxilo, alquilcarbonil-amino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino o bencilo;

aralquilo con el grupo arilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcóxicarbonilo, sulfamoilo,

25 alquilcarboniloxilo, ciano, mono- o di-alquil-amino,

181 184

- alquilo, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometil ,
trifluoro-metoxilo, tioalquilo, hidroxilo, alquilcar-
bonilamino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-
dioxolilo, amino o bencilo, o
- 5 heterociclicilalquilo,
- R⁵ es (C₁-C₆)-alquilamino,
- hidroxilo,
- (C₃-C₇)-cicloalquilamino sustituido opcionalmente por
fenilo o bencilo,
- 10 arilamino,
- aralquilamino con (C₁-C₄)-alquileo y el grupo arilo
sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes
seleccionados del grupo consistente en halógeno, al-
coxycarbonilo, sulfamilo, alquilcarboniloxilo, carbamoyloxilo, ciano,
- 15 mono- o di-alquilamino, alquilo, alcoxilo, fenilo, fe-
noxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalqui-
lo, hidroxilo, alquilcarbonil-amino, heterociclicil ,
1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino o bencilo,
(C₁-C₄)-alcoxilo,
- 20 benzhidrazino,
- heterociclilo sustituido opcionalmente con un a
tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente
en bencilo, benzhidrilo, alquilo, hidroxilo, alcoxil ,
alquilcarbamoiloxilo, amino, mono- o di-alquilamino,
- 25 acilamino, alcoxycarbonilamino, fenilo o halógeno;
heterociclicilamino,
- heterocicloalquilamino con el grupo heterociclilo sus-
tituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes se-

485
182

leccionados del grupo consistente en bencil , benz-
hidrilo, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, alquilcarbamoí-
loxilo, amino, dialquilamino, acilamino, alcoxicarb -
nilamino o halógeno,

5 aralquilo y aralquilo ambos sustituídos opcio-
nalmente con uno a tres sustituyentes del grupo c n-
sistente en halógeno, alcoxicarbonilo, sulfamoílo, al-
quilcarboniloxilo, ciano, mono- o di-alquilamino, al-
quilo, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometil ,
10 trifluorometoxilo, tioalquilo, hidroxilo, alquilcarbo-
nilamino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolil ,
amino, aminosulfonilo o bencilo,

y

n es un número entero de 0, 1 ó 2,

15 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

2 Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R¹ es (C₁-
C₄)-alquilo

3 Un compuesto de la reivindicación 1 ó 2 en donde R¹ es
metilo

20 4 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 3 en donde R²
es (C₁-C₄)-alquilo

5 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 4 en donde R²
es metilo

6 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 5 en donde R³
25 es hidrógeno o metilo

7 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 6 en donde R⁴
es hidrógeno, alquilo sustituido opcionalmente con uno a
tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en

183

hidroxilo, amino, mono- o di- alquilamino, carbamilo, carbamiloaloxilo, acetoxilo o carboxilo, alquenilo, aquinilo, (C₃-C₇)-cicloalquilo, arilo

sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxilo,

5 hidroxilo, halógeno, amino, mono- o di-alquilamino, tioalquilo o alquilcarbonilamino, aralquilo con el grupo arilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo, alcoxil, hidroxilo, halógeno, amino, mono- o di-alquilamino, o
10 tioalquilo, o heterocicliclalquilo

8 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 7 en donde R⁴ es fenilo, metilo, t-butilo, 4-tButilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-aminoetilo, 2-dimetilaminoetilo, ZHNCH₂CH₂-, 4-metiltio-fenilo, ciclohexilo, 2-, 3-, ó 4-hidroxifenilo, 4-
15 acetoaminofenilo, 4-fluorofenilo, etilo, 1-propilo, bencilo, 2-acetoxietilo, 2-dietilcarbamiloetilo, feniletilo, alilo, n-pentilo, 2-naftilo, 4-fluoro-bencilo, 2-furilmetilo o 2-hidroxietilo

9 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 8 en donde R⁵ es (C₁-C₆)-alquilamino,

20 hidroxilo,
(C₃-C₇)-cicloalquilamino sustituido opcionalmente por fenilo o bencilo,
arilamino,

aralquilamino con (C₁-C₄)-alquileno y el grupo arilo
25 sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en H₂NSO₂-, hidroxilo, alquilo, bencilo, alcoxilo, carbamiloaloxilo o heterociclico,

(C₁-C₄)-alcoxilo,

184

benzhidrazino,

heterociclilo sustituido opcionalmente por bencil o benzhidrilo,

heterocicilamino,

5 heterocicloalquilamino con el grupo heterociclilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en alquilo, hidroxilo, alcóxilo, alquilcarbamoiloxilo, amino, dialquilamino, acilamino, alcoxicarbonilamino o halógeno, o

10 aralquilo y aralquilo ambos sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes del grupo consistente de halógeno, alcoxicarbonilo, sulfamoilo, alquilcarboniloxil, ciano, mono- o di-alquilamino, alquilo, alcóxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo, hidroxilo, alquilcarbonilamino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino, aminosulfonilo o bencilo

10 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 9 en donde R⁵ es feniletilamino, feniletoxilo, benciloxilo, 2-naftilmetilamino, bencilpiperazino, 1,2,3,4-tetrahidro-
20 isoquinolino, t-butoxilo, hidroxilo, 4-H₂NSO₂-fenil-CH₂CH₃, 2-, 3- o 4-hidroxifeniletilamino, N-bencilfenetilamino; 4-t-butilbencilamino, bencilamino, N-metilfenetil-amino, 2-, 3- o 4-hidroxifenetil-N-metilamino, 4-benzhidrilpiperazino, 2-fenilciclopropilamino, tieniletilamino, 2-piridiletilamino, 5-etilpirazol; 4,3-dimetoxi-
25 feniletil-amino, bencil-hidrazino, benzotiazol-2-ilmetilamino, 2-piridin-4-il-amino, 3,4-dimetoxi-fenil-etil-metilamino, , bezotiazol-2-ilmetil-amino, 2-piridin-3-il-etilamino, piridin-4-ilmetil-amino; tiazol-2-ilamino; naftalen-

428
185

2-ilamino, 4-cloro-fenil-etilamin ; 4-met xi-fenil-etil-amino, 4-(1,2,3)tiadiazol-4-il-bencilamino; 2-ciclohexil-amino o 1-bencil-piperidín-4-ilamino

11 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 10 en donde n
5 es el número entero 0

12 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R¹
y R² son metilo, R³ es hidrógeno y n es el número entero 0

13 Un compuesto de la reivindicación 12 seleccionado del
grupo consistente en

10 a) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetil-carbamoil-1-fenilsulfanil-etil)-pirrolidín-1-il]-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

b) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-
15 2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidín-1-il]-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

c) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-(S)-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidín-1-il]-2-metoxi-4-oxo-
20 butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

d) N-[1-({1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-terc-butil-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidín-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-
25 dimetilamino-3-metil-butiramida,

e) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-(4-metoxi-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidín-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamin -

189
186

3-metil-butiramida,

f) éster fenetílico del ácido 3-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-

5 metilsulfanil-propionico,

g) éster bencílico del ácido 3-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilsulfanil-propionico,

10 h) N-(1-{[1-sec-Butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilsulfanil-2-[(naftalen-2-ilmetil)-carbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetil-amino-3-metil-butiramida,

1) N-{1-[(4-{2-[1-(2-Amino-etilsulfanil)-2-fenetil-carbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

20 j) N-{1-[(4-{2-[3-(4-Bencil-piperazin-1-il)-1-metilsulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

25 k) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[3-(3,4-dihidro-18-isoquinolin-2-il)-1-metilsulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

l) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-dimetilamino-etil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-

195
187

dimetilamino-3-metil-butiramida,

m) éster bencílico del ácido (2-{1-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilcarbamoil-etilsulfanil}-etil)-carbámico,

n) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-(4-metil-sulfanil-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

10 o) N-[1-[(1-sec-Butil-4-{2-(1-ciclohexilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

15 p) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(S)-(4-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

20 q) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(R)-(4-hidroxi-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

25 r) N-{1-[(4-{2-[1-(4-Acetilamino-fenilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

s) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-fluoro-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-

49A
188

dimetilamino-3-metil-butiramida,

t) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-(R)-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

u) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

v) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-isopropilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

w) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

x) N-[1-({4-[2-(1-Bencilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

y) N-[1-({1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

z) N-[1-({1-sec-Butil-4-{2-[1-(3-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-

dimetilamino-3-metil-butiramida,

aa) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-etil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-

5 dimetilamino-3-metil-butiramida,

bb) éster 2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilcarbamoil-etil-sulfanil}-etilico del ácido acético,

10 cc) éster terc-butílico del ácido 3-[1-(4-{[2-(2-Dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-3-metilsulfanil-propionico,

dd) N-(1-{[1-sec-Butil-2-metoxi-4-(2-{1-metilsulfanil-2-[2-(4-sulfamoil-fenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ee) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ff) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[2-(metil-fenetil-carbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il)-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-

25 dimetilamino-3-metil-butiramida,

gg) N-{1-[(4-{2-[3-(4-Benzhidril-piperazin-1-il)-1-metilsulfanil-3-oxo-propil]-pirrolidin-1-il)-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-

dimetilamino-3-metil-butiramida,

hh) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-{2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-

5 dimetilamino-3-metil-butiramida,

ii) N-{1-[(4-{2-[2-(Bencil-fenetil-carbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

10 jj) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(2-fenil-ciclopropilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamin - 3-metil-butiramida,

kk) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[2-(4-terc-butyl-bencil-carbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ll) N-[1-({4-[2-(2-Bencilcarbamoil-1-metilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

mm) N-{1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetilcarbamoil-1-fenetilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butyl)-metil-carbamoil}-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

nn) N-[1-({4-[2-(1-Alilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-

794
191

butiramida,

oo) N-{1-[(4-{2-[2-(N'-Bencil-hidrazinocarbonil)-1-
metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoksi-
4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetil-
5 amino-3-metil-butiramida,

pp) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-
2-(2-piridin-4-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-
oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamin -
3-metil-butiramida,

10 qq) N-(1-{[4-(2-{2-[(Benzotiazol-2-ilmetil)-
carbamoil]-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-
butil-2-metoksi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-
propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

rr) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-
15 2-(2-tiofen-2-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-
oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamin -
3-metil-butiramida,

ss) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-
2-(2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-
20 oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamin -
3-metil-butiramida,

tt) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-
2-(2-piridin-2-il-etilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-
oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-
25 3-metil-butiramida,

uu) N-(1-{[1-sec-Butil-2-metoksi-4-(2-[1-metilsulfanil-
2-[(piridin-4-ilmetil)-carbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-4-
oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamin -

495
192

3-metil-butiramida,

vv) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-{2-(3H-imidazol-4-il)-
etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-
metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-

5 dimetilamino-3-metil-butiramida,

ww) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-
2-(tiazol-2-ilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-
butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-
metil-butiramida,

10 xx) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-
2-(naftalen-2-ilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-
butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-
metil-butiramida,

yy) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(2-ciclohexilcarbamoil-1-
15 metilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-
metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-
butiramida,

zz) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(2-{2-(3,4-dimetoxi-
fenil)-etil]-metil-carbamoil}-1-metilsulfanil-etil)-
20 pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil)-2-
metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

aaa) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-{2-(3,4-dimetoxi-
fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-
il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-
25 2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

bbb) N-(1-([1-sec-Butil-4-(2-{2-{2-(4-cloro-fenil)-
etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-
metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-

193

dimetilamino-3-metil-butiramida,

ccc) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoksi-4-oxo-4-[2-(1-pentil-sulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil)-metil-carbamoil}-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ddd) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-(naftalen-2-ilsulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

eee) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-fluoro-bencil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoksi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

fff) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(furan-2-ilmetil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-etil]-pirrolidin-1-il}-2-metoksi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

ggg) N-(1-{[1-sec-Butil-2-metoksi-4-(2-{2-[2-(4-metoksi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

hhh) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoksi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida, y

iii) N-{1-[(4-{2-[2-(1-Bencil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butil-2-metoksi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-

107
14

dimetilamino-3-metil-butiramida
jjj) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-{2-[1-metilsulfanil-2-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-bencilcarbamoil)-etil]-pirrolidin-1-il}-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
kkk) N-{1-[(4-{2-[2-(1-Bencil-piperidin-4-ilcarbamoil)-1-metilsulfanil-etil]-pirrolidin-1-il}-1-sec-butyl-2-metoxi-4-oxo-butyl)-metil-carbamoil]-2-metil-propil}-2-dimetilamino-3-metil-butiramida
lll) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-terc-butilsulfanil-2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
mmm) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-terc-butilsulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
nnn) N-(1-{[1-sec-Butil 4-(2-{1-terc-butilsulfanil-2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
ooo) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-dimetilcarbamoilmetil-sulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil]-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
ppp) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{dimetilcarbamoilmetil-sulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butyl]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,
qqq) Etíl ester del ácido 2-{1-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-fenetilcarbamoil-etilsulfanil}-etil-carbámico

708
195

- 14 Un compuesto de las reivindicaciones 1 a 10 en donde R^1 y R^2 son metilo, R^3 es hidrógeno y n es el número entero 1
- 15 Un compuesto de la reivindicación 14 que es N-[1-({1-
5 sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfinil-2-fenetilcarbamoil-etil)-
pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-
metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida
- 16 Un compuesto de la reivindicación 1, en donde R^1 y R^2 son metilo, R^3 es hidrógeno y n es el número entero 2
- 10 17 Un compuesto de la reivindicación 16 que es N-[1-({1-
sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfonil-2-fenetilcarbamoil-etil)-
pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-
metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida
- 18 Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R^1 es
15 metilo, R^2 y R^3 son hidrógeno y n es el número entero 0
- 19 Un compuesto de la reivindicación 18, seleccionados del grupo consistente en,
- a) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-fenetil-
carbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-
20 metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-
butiramida,
- b) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-[2-(2-fenetil-
carbamoil-1-fenilsulfanil-etil)-pirrolidin-1-il]-butil}-
metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-
25 butiramida,
- c) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-
fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-
butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-

199
196

metilamino-butiramida,

d) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,

e) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-isopropilsulfanil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metil-amino-butiramida, y

f) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-{2-[2-fenetil-carbamoil-1-(2-metil-propano-2-sulfonil)-etil]-pirrolidin-1-il}-butil)-metil-carbamoil}-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida

g) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-3-metil-2-metilamino-butiramida,

h) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-terc-butilsulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-etil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-3-metil-2-metilamino-butiramida,

20 Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R¹ es metilo, R² y R³ son hidrógeno y n es el número entero 2

21 Un compuesto de la reivindicación 20, seleccionados del grupo consistente en,

a) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-etanosulfonil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metil-amino-butiramida,

b) N-[1-({4-[2-(1-Benzenesulfonil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-1-sec-butil-2-metoxi-4-oxo-butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-metilamino-butiramida,

c) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-metanosulfonil-2-fenetilcarbamoil-etil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-ox -butil}-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-3-metil-2-

metilamino-butiramida, y

d) N-{1-[(1-sec-Butil-2-metoxi-4-oxo-4-{2-[2-fenetil-carbamoyl-1-(propano-2-sulfonyl)-etil]-pirrolidin-1-il}-butil)-metil-carbamoyl]-2-metil-propil}-3-metil-2-metil-amino-butiramida

22 Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R¹ y R³ son metilo y R² es hidrógeno y n es el número entero 0

23 Un compuesto de la reivindicación 22, seleccionados del grupo consistente en,

10 a) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoyl-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-2-metilamino-3-metil-butiramida, y

15 b) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoyl-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-2-metilamino-3-metil-butiramida

24 Un compuesto de la reivindicación 1 en donde R¹, R² y R³ son metilo y n es el número entero 0

20 25 Un compuesto de la reivindicación 24, seleccionados del grupo consistente en,

a) N-[1-({1-sec-Butil-2-metoxi-4-[2-(1-metilsulfanil-2-fenetilcarbamoyl-propil)-pirrolidin-1-il]-4-oxo-butyl}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

b) N-[1-({1-sec-Butil-4-[2-(1-terc-butilsulfanil-2-fenetilcarbamoyl-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butyl}-metil-carbamoyl)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-

207
198

metil-butiramida,

c) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-etil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il})-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-

5 dimetilamino-3-metil-butiramida,

d) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(4-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il})-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

10 e) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(3-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il})-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

f) N-{1-[(1-sec-Butil-4-{2-[1-(2-hidroxi-fenil-sulfanil)-2-fenetilcarbamoil-propil]-pirrolidin-1-il})-2-metoxi-4-oxo-butil)-metil-carbamoil]-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

15 g) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-t-butilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

20 h) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-t-butilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

25 i) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-t-butilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-

dimetilamino-3-metil-butiramida,

j) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(4-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

k) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida, y

l) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(2-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida

m) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-1-pentilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

n) N-[1-({[1-sec-Butil-4-[2-(2-{[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-metil-carbamoil]-1-metilsulfanil-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

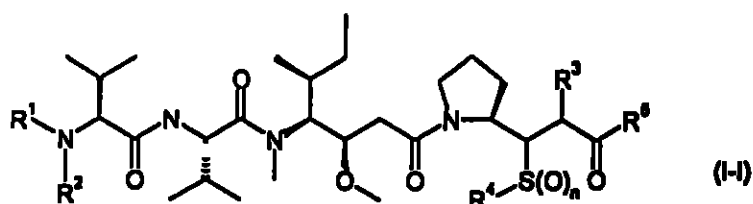
o) N-[1-({[1-sec-Butil-4-[2-(1-etilsulfanil-2-{[2-(3-hidroxi-fenil)-etil]-metil-carbamoil}-propil)-pirrolidin-1-il]-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil)-2-metil-propil]-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

p) N-(1-{[1-sec-Butil-4-(2-{1-etilsulfanil-2-[2-(3-hidroxi-fenil)-etilcarbamoil]-propil}-pirrolidin-1-il)-2-metoxi-4-oxo-butil]-metil-carbamoil}-2-metil-propil)-2-dimetilamino-3-metil-butiramida,

q) Fenil-ester del ácido 3-(2-{3-[1-(4-{[2-(2-dimetilamino-3-metil-butirilamino)-3-metil-butiril]-metil-amino}-3-metoxi-5-metil-heptanoil)-pirrolidin-2-il]-2-metil-3-metilsulfanil-propionilamino)-etil)-etil-carbámico

203
200

26 Un compuesto de la reivindicación 1 con la fórmula (I-I),



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y n se definen de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 25,

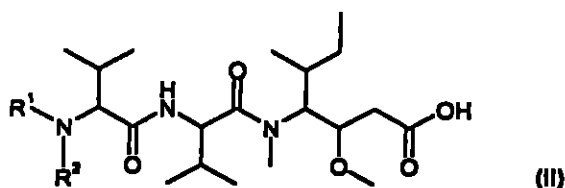
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

27 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 y un vehículo farmacéuticamente aceptable

28 La composición farmacéutica de la reivindicación 27 que es apropiada para la administración oral o parenteral

29 Un proceso para la preparación de compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 comprendiendo

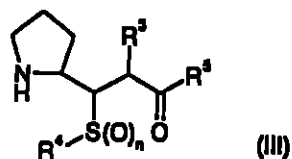
la condensación de un ácido de la fórmula (II),



en donde R^1 y R^2 son tal como se definen en las

reivindicaciones 1 a 26

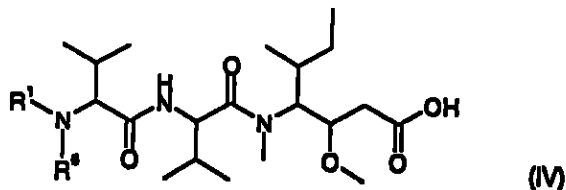
con un compuesto de fórmula (III),



en donde R^3 , R^4 , R^5 y n son tal como se definen en las reivindicaciones 1 a 26

204
201

30 Un proceso para la preparación de compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 comprendiendo la condensación de un ácido de la fórmula (IV),



en donde

R¹ es hidrógeno o (C₁-C₄)-alquilo, y

R⁶ es un grupo protector,

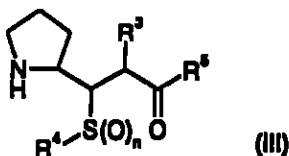
con un compuesto de la fórmula (III),



en donde R³, R⁴, R⁵ y n son tal como se definen en la reivindicación 36,

en presencia de un agente de condensación, seguido opcionalmente de la eliminación de un grupo(s) protector(es) y/o formación de sales farmacéuticamente aceptables

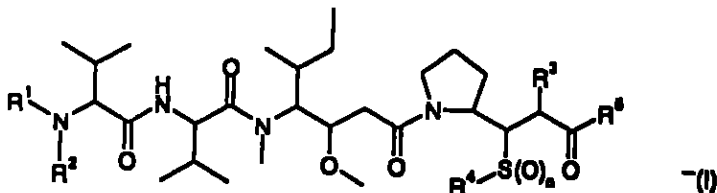
31 Compuestos de la fórmula (III),



en donde R³, R⁴, R⁵ y n son tal como se definen en la reivindicación 36

32 Los compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para usarlos en terapia.

33 Un compuesto de la fórmula (I),



208
202

en donde

R^1 , R^2 y R^3 son cada uno independientemente hidrógeno o (C_1-C_4) -alquilo,

R^4 es hidrógeno,

alquilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en hidroxilo, alcoxilo, amino, mono- o di-alquilamino, carboxilo, alcóxicarbonilo, carbamoilo, alquilcarboniloxilo o halógeno,

alquenoilo,

alquinoilo,

(C_3-C_7) -cicloalquilo,

arilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcóxicarbonilo, sulfamoilo, alquil-carboniloxilo, ciano, mono- o di-alquilamino, alquilo, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo, hidroxilo, alquilcarbonil-amino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino o bencilo, aralquilo con el grupo arilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcóxicarbonilo, sulfamoilo, alquilcarboniloxilo, ciano, mono- o di-alquil-amino,

alquilo, alcoxilo, fenilo, fenoxilo, trifluorometilo, trifluoro-metoxilo, tioalquilo, hidroxilo, alquilcarbonilamino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino o bencilo, o heterocicliclilalquilo,

R^5 es (C_1-C_6) -alquilamino,

hidroxilo,

(C_3-C_7) -cicloalquilamino sustituido opcionalmente por fenilo o bencilo,

arilamino,

aralquilamino con (C₁-C₄)-alquilen y el grupo arilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alcóxicarbonilo, sulfamóilo, alquilcarboniloxilo, ciano, mono- o di-alquilamino, alquilo, alcóxilo, fenilo, fenóxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo, hidroxilo, alquilcarbonil-amino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino o bencilo, (C₁-C₄)-alcóxilo, benzhidrazino,

heterociclilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en bencilo, benzhidrilo, alquilo, hidroxilo, alcóxilo, alquilcarbamoiloxilo, amino, mono- o di-alquilamino, acilamino, alcóxicarbonilamino, fenilo o halógeno, heterociclilamino, heterocicloalquilamino con el grupo heterociclilo sustituido opcionalmente con uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo consistente en bencilo, benzhidrilo, alquilo, hidroxilo, alcóxilo, alquilcarbamoiloxilo, amino, dialquilamino, acilamino, alcóxicarbonilamino o halógeno,

aralquilo y aralquilo ambos sustituidos opcionalmente con uno a tres sustituyentes del grupo consistente en halógeno, alcóxicarbonilo, sulfamóilo, alquilcarboniloxilo, ciano, mono- o di-alquilamino, alquilo, alcóxilo, fenilo, fenóxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, tioalquilo, hidroxilo, alquilcarbonilamino, heterociclilo, 1,3-dioxolilo, 1,4-dioxolilo, amino, aminosulfonilo o bencilo;

y

n es un número entero de 0, 1 ó 2,

y las sales farmacéuticamente aceptables de l s mismos



205

2020
Bogotá, D C ,

Doctor
Jose Antonio Lloreda
Apoderado
F Hoffman La Roche

Oficio N°
01954

ASUNTO-	Radicación N°	04 003738
	Solicitud Internacional	PCT/EP02/07931
	Fecha inicio fase nacional	18/02/04
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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:

- ☐ 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 (Art. 28-k) Decisión 486)

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 N° 10 de 2001


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

20 FEB 2004

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, _____