Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 06-117693

54. TITULO "CIERTAS ENTIDADES QUÍMICAS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C 233/65

71. SOLICITANTE CYTOKINETICS, INC. y SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

DOMICILIO SOUTH SAN FRANCISCO, ESTADO DE CALIFORNIA Y PHILADELPHIA, ESTADO DE PENNSYLVANIA, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA.

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

72. BOGOTA, D.C. 21 NOV 2006

(FORMA P 10)

JC

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-117693- -00000-0000
Fec. 2006-11-21 16:12:50 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII
Eve. 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios. 514

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

① SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I ☐ Capítulo II.

② SOLICITANTE (71)	Nombre: **CYTOKINETICS, INC. y SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.** Dirección: 280 East Gran Avenue, South San Francisco, CA 94080 y One Franklin Plaza, Philadelphia, Estado de Pennsylvania 19103, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio. South San Francisco, Estado de California y Philadelphia, Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware y Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América Teléfono. 3264270 Fax: 6069701 E-mail. jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección. Calle 72 No 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax 6069701 E-mail jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39 690 713 TP 53.215
④ INVENTOR(ES) (72)	Nombre: QIAN Xiangping, MCDONALD Andrew I ; ZHOU Han-Jie, ASHCRAFT Luke W., YAO Bing; JIANG Hong, HUANG Jennifer Kuo Chen; WANG Jianchao, MORGANS David J , Jr ; MORGAN Bradley P.; BERGNES Gustave, DHANAK Dashyant; KNIGHT Steven D , ADAMS Nicholas D ; PARRISH Cynthia A.; DUFFY Kevin; PITCH Duke y TEDESCO Rosanna Dirección 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080; 1250 S Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 y One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103. Nacionalidad o Domicilio Estados Unidos de America	

⑤ PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2005/015666 Fecha: 06/05/05

Publicación Internacional No WO 2005/107762 A3 Fecha: 17/11/05

⑥ Título (54) **"CIERTAS ENTIDADES QUÍMICAS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS"**

⑦ Clasificación Internacional (51) C07C 233/65

⑧ Prioridad SI ☒ NO ☐

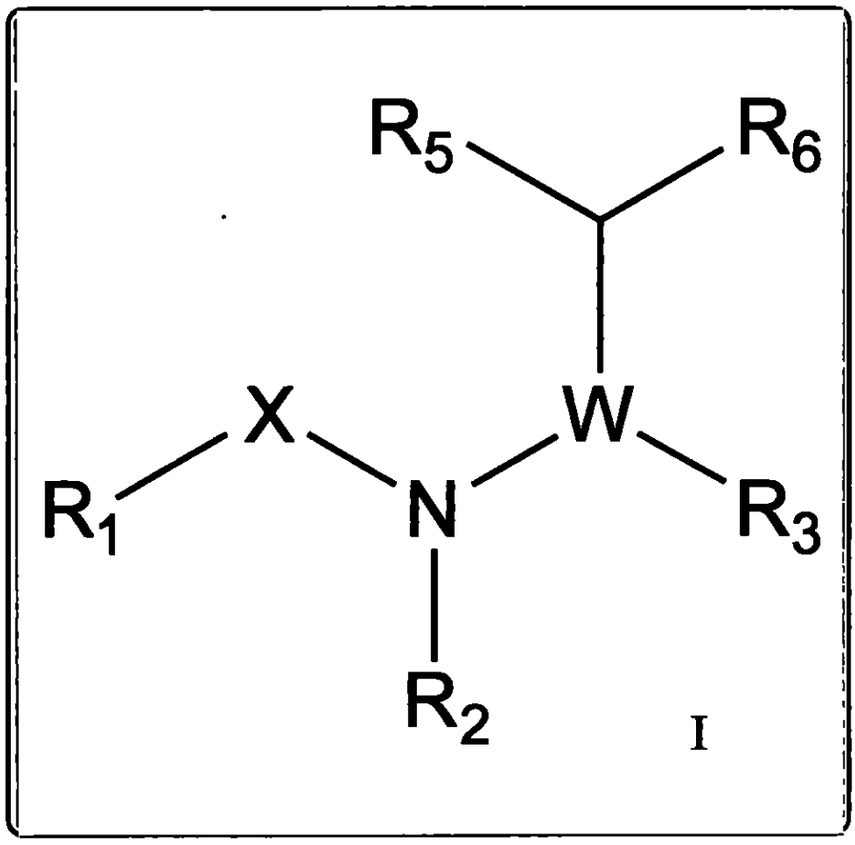
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	06/05/04	60/569,510
US	03/05/05	11/121,709

⑨ Comprobante de Pago No. 06 - 78.906 **Fecha:** 11/10/06

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal (Cytokinetics, Inc. y Smithkline Beecham Corporation)
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] 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 acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [x] 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.
- [x] Otros Reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción, opinión escrita con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



I

(12) Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 06-117693- -00000-0000
Fec. 2006-11-21 16:12 50 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra 11 PATENTEIYII
Eve. 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios 514

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 78,906
FECHA : OCTUBRE 11 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	55643015	11/10/2006	5,280,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

3

ANEXO

Los documentos que acreditan la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de las sociedades peticionarias, que facultan a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se están 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.

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

3

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2003-09-08-517

DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español

LINDA PHILLIPS
Comisión # 1497764
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 26 de julio de 2008

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País Estados Unidos de América
   Este documento público
2 ha sido firmado por Linda Phillips
3 actuando como Notario Público, Estado de California
4 lleva el sello/estampilla de Linda Phillips, Notario Público, Estado de California

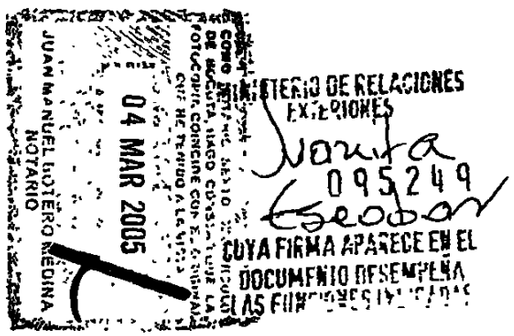
COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 MAR 2005
JUAN MANUEL SOTERO MEDINA
NOTARIO

CERTIFICADO

5 en Sacramento, California 6. el día 16 de febrero de 2005
7 por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8 No 227768

TRADUCTORA OFICIAL
3177/99 MINJUSTICIA
NITA ESCOBAR DE TAMAYO

4



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
Narita
095249
CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR -3 A 9:17

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

5

9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California

10. Firma: (ilegible)
Kevin Shelley
Secretario de Estado
Por: (firma. ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 2 de marzo de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
R. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 MAR 2005
JUAN MANUEL SANTOS CALDERON
NOTARIO

5

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO. 6

Los abajo firmados,

Cytokinetics, Inc.
Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en

280 East Grand Avenue
South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de America.

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 creyeren 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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

Dado y firmado 23 Diciembre, 2004.

The undersigned,

Cytokinetics, Inc.
A Corporate organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America.
domiciled at

280 East Grand Avenue
South San Francisco, California 94080
Untied States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, 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 ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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 and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments 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 judges, with full 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 as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

DE BOGOTA D.C. CONFIERE LA
01 MAR 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Given and signed this Daryl K Trautman

Date: 12/23/2004

NOTA: POR FAVOR FIRME ATRAS

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

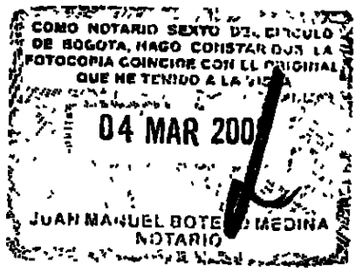
1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Linda Phillips*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Linda Phillips, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 16th day of February 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 227768*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature



KEVIN SHELLEY
Secretary of State



BY _____

NP-24 A (REV 1-03)

OSP 03 74700

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de California {ss
Condado de San Mateo
Hoy 23 de Diciembre de 2004, compareció Jay K. Trautman, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Vice Presidente de Tecnología de Cytokinetics Inc. la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de South Sn. Franc Condado de San Mateo, Estado de California, Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Californinia, Estados Unidos de América; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder, que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.
El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Dover, Estado de Delaware, con fecha 5 Agosto, 1997 y certifica que de conformidad con la legislación de dicho Estado la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe

Notary Public (Notario Público)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of California {ss
County of San Mateo
On this 23 day of December, 2004, personally came Jay K. Trautman, 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 Vice President, Technology of Cytokinetics, Inc., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America, domiciled at the City of South San Francisco County of San Mateo, State of California, United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of California, United States of America, 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 Dover, State of Delaware, under date of August 5, 1997, 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.

Linda Phillips, Notary Public

LINDA PHILLIPS
Commission # 1497764
Notary Public - California
Santa Clara County
My Comm. Expires Jul 26, 2006

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 MAR 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

TRADUCCION OFICIAL No 2004-09-02-438
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español

Notarización del documento es español
Hay un sello rojo sobre una cinta verde

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE ME TENIGO A LA VISTA
08 SET 2004
PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1 País Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento público
2 ha sido firmado por Martin E Buchner
3 actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5 en Londres 6 el 26 de agosto de 2004
7 por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8 Número G499867
9 Sello/Estampilla 10 Firma: (ilegible)
Sello de la Oficina de Asuntos M Monaghan

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2004

258647

Excelencia!

CON FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

03

10

Exteriores y del Commonwealth Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país Una apostilla o certificado de legalización unicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogota, D C , por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEPTIMO DEL CIRCULO DE BOGOTA, D.C. CONSTA QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON LA FOTOCOPIA AUTENTICA QUE SE TUVO A LA VISTA

01 SET 2004

NOTARIO

01 SET 2004

10

Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada **"SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION"**, corporación legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 24 de noviembre de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON LA PRESENTADA A LA VISTA

08 SET 2004

PABLO VALENCIA BARAJAS
NOTARIO (E)

Martin Emil BUCHNER
Notario Público de Londres, Inglaterra

06 SET 2004

SCRIVENER NOTARIES

DE PINNA
Piccadilly London W1J 0DJ
Telephone +44 (0)20 7208 2000 Facsimile +44 (0)20 7208 0066 DX No 48541 Piccadilly 2

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / *Convention de La Haye du 5 octobre 1961*)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2 has been signed by **Martin E Buchner**
a été signé par

3 Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4 Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5 at London/à Londres

6 the/le **26 August 2004**

7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth

8 Number/sous No **G499867**

9 Stamp
timbre

10 Signature **M. Monaghan**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA QUE SE ME PRESENTO ES FIEL FOTOCOPIA COTEJADA CON LA FOTOCOPIA QUE SE ME PRESENTO Y QUE SE ANEXA A LA PRESENTE AUTENTICA QUE HE TENIDO A LA VISTA

06 SET 2004

PABLO MENDEZ PARAJAS
NOTARIO (E)

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE LONDON

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents

12

Los abajo firmados, **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Pennsylvania, Estados Unidos de América

con domicilio en **One Franklin Plaza, Filadelfia, Estado de Pennsylvania 19101, Estados Unidos de América**

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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, recursos y presentar desistimientos, formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones, instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, 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 creyeren 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 arbitros, 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 ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, 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

Dado y firmado

The undersigned, **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**, a corporation organized and existing under the laws of State of Pennsylvania, United States of America.

domiciled at **One Franklin Plaza, Philadelphia, State of Pennsylvania 19101, United States of America**

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, 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 ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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 and withdrawals, to draw up specifications, to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions, file cancellations total or partially, waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law, to receive proper receipts, to comply with all other requirements and 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 judges, with full 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 as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

03 SET 2004

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, 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.

Given and signed this 23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

12

Industria y Comercio

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

13

Item		Expediente No 0611 7693	No de Folio
		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: Arte final

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificacion o Transmisión del Reporte de Busqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) asi como, donde aplique, el item 5 a continuacion	
9367 112-304		
Solicitud internacional No PCT/US05/15666	Fecha de registro internacional *(dia/mes/año)* 6 de Mayo de 2005 (20.04 2005)	Fecha de Prioridad (Primera) *(dia/mes/año)* 6 de Mayo de 2004 (20 05 2004)
Solicitante CYTOKINETICS, INC		

Este Reporte de Busqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Segun el Articulo 18 Una copia sera transmitida a la Oficina Internacional

Este Reporte de Busqueda Internacional consta de un total de 4 hojas

☒ Tambien esta acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte

1 **Bases del reporte**

a Respecto al **lenguaje**, la busqueda internacional se llevo a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presento, a menos que se indique de otro modo en este item

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presento,

☐ una traduccion de la solicitud internacional al _____, el cual es el idioma de la traduccion presentada para la busqueda internacional (Reglas 12 3(a) y 23 1(b))

b ☐ Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, ver Recuadro No I

2 ☐ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Recuadro II)

3 ☒ **Falta unidad de invención** (ver Recuadro III)

4 Respecto al **título**

☒ El texto es aprobado segun lo presenta el solicitante

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea asi

5 Respecto al **resumen**

☒ El texto es aprobado segun lo presenta el solicitante

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38 2(b), segun aparece en el Recuadro III El solicitante puede, un mes despues de la fecha de haber enviado por correo este reporte de busqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad

6 Respecto a los dibujos,

a La figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No ___

☐ como lo sugirio el solicitante

☐ como lo selecciono esta Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura

☐ como lo selecciono esta Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

b ☐ Ninguna de las figuras es para ser publicada con el resumen

15

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US05/15666

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del punto 2 de la primera hoja)

Este informe de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones·

1 ☐ Reivindicaciones Nos.
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber

Por favor ver hoja siguiente

2 ☐ Reivindicaciones Nos
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3 ☐ Reivindicaciones No.
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6 4(a)

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del punto 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de busqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables

2 ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.·

4 ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante y, donde aplique, el pago de derechos de protesta.

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante pero el derecho de la protesta del solicitante no se pagó dentro del límite de tiempo especificado en la invitación.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta

18

16.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US05/15666

A CLASIFICACION DE MATERIA

IPC (7) C07C 233/65, A61K 31/165

US CL 564/161, 166, 514/617, 619

Segun la Clasificacion de Patentes Internacional (CPI) o segun la clasificacion nacional y la CPI

B CAMPOS BUSCADOS

Documentación minima buscada (sistema de clasificacion seguido de símbolos de clasificacion)

U S 564/161, 166, 514/617, 619

Documentacion buscada fuera de documentacion minima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electronica consultada durante la busqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea practico, buscar terminos usados)

C DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria *	Citacion de documento, con indicacion donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicacion No
X --- Y	US 4,431,851 A (MOINET et al), 14 de Febrero de 1984 (14.02.1984), columna 11, compuesto (XXXXIV), linea 30	1-19(en parte) y 24-46(en parte)
X --- Y	HYUN, M H Improved chiral stationary phase derived from (S)-naproxen for the liquid chromatographic resolution of enantiomers, Journal of Chromatography, 1996, Vol 732, paginas 209-214, especialmente página 211.	1-19(en parte) y 24-46(en parte)

☐ En el recuadro C se enumeran mas documentos

☐ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes

* Categorias especiales de documentos citados

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o despues de la fecha de presentacion internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicacion de otra citacion u otra razon especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelacion oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero despues de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado despues de la fecha de presentacion internacional o fecha de prioridad y que no esta en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoria que sustenta la invencion

'X' documento de relevancia particular, la invencion 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 mas documentos, siendo dicha combinacion obvia para una persona experta en la tecnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminacion real de la busqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de busqueda internacional
15 de Diciembre de 2005 (15 12 2005)	4 de Mayo de 2006
Nombre y direccion del correo de ISA Buzón PCT, Attn ISA/US Comisionado para patentes P O. Box 1450 Alejandria, Virginia 22313-1450 Facsímil No (571) 273-3201	Funcionario autorizado SHAILENDRA - KUMAR Teléfono No. (571)272-1600

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Abril 2005)

19

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No
PCT/US05/15666

CASILLA III. OBSERVACIONES DONDE EXISTE FALTA DE UNIDAD DE INVENCIÓN

Esta solicitud contiene las siguientes invenciones o grupos de invenciones, las cuales no se encuentran relacionadas de manera tal que permitan conformar un único concepto inventivo general de acuerdo con la Regla 13.1 del PCT Con el fin de que todas las invenciones sean evaluadas, deben pagarse las tarifas adicionales de evaluación apropiadas.

Grupo I, La (las) reivindicación (es) 1-19 (en parte) y 24-46 (en parte), dirigidas a compuestos, composición y método de uso, cuando los compuestos no son heterocíclicos.

Grupo II, La (las) reivindicación (es) 1-46 (en parte), dirigidas a compuestos, composición y método de uso, cuando los compuestos son heterocíclicos

Las invenciones denominadas como Grupos I y II no se relacionan con un único concepto inventivo general de acuerdo con la Regla 13 1 del PCT, porque de acuerdo con la Regla 13 2 del PCT, no tienen las mismas características técnicas especiales o sus correspondientes, por las siguientes razones las invenciones del Grupo I están dirigidas a compuestos no heterocíclicos, composición y método de uso en contraste con el Grupo II, el cual está dirigido a compuestos heterocíclicos, composición y método de uso; por ende no tienen la misma característica técnica, o su correspondiente

LLS/LIP/JBJ

RECEIVED
MAY 08 2006
FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, LLP

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To
ARTHUR S. GARRETT
FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, LL
901 NEW YORK AVENUE, NW
WASHINGTON, DC 20001-4413

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44 1)

	Date of mailing (*day/month/year*)
Applicant's or agent's file reference 9367 112-304	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/US05/15666	International filing date (*day/month/year*) 06 May 2005 (06 05 2005)
Applicant CYTOKINETICS, INC	

1 ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No (41-22) 338 82 70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet

2 ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith

3 ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made

4 **Reminders**

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis* 1 and 90*bis* 3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later), otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No (571) 273-3201	Authorized officer SHAILENDRA K. KUMAR Telephone No. (571)272-1600

Form PCT/ISA/220 (January 2004) (*See notes on accompanying sheet*)

PCT WRITTEN OPINION DUE: 8/4/06

ARTICLE 19 DUE: 7/4/06

IDS DUE (PCT) 8/4/06 (IN U.S. CASE)

21

19

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
ARTHUR S. GARRETT
FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, LL
901 NEW YORK AVENUE, NW
WASHINGTON, DC 20001-4413

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

	Date of mailing (*day/month/year*) 04 MAY 2006
Applicant's or agent's file reference 9367 112-304	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
International application No PCT/US05/15666	International filing date (*day/month/year*) 06 May 2005 (06 05 2005)
Applicant CYTOKINETICS, INC	

1 ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith

Filing of amendments and statement under Article 19:
The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46)

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No (41-22) 338 82 70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet

2 ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices

☐ no decision has been made yet on the protest, the applicant will be notified as soon as a decision is made

4. **Reminders**

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until **30 months** from the priority date (in some Offices even later), otherwise, the applicant must, within **20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/ US Mail Stop PCT, Attn ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No (571) 273-3201	Authorized officer SHAILENDRA K. KUMAR Telephone No (571)272-1600

Form PCT/ISA/220 (January 2004) (*See notes on accompanying sheet*)

22

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 9367 112-304	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below
International application No PCT/US05/15666	International filing date (*day/month/year*) 06 May 2005 (06 05 2005)	(Earliest) Priority Date (*day/month/year*) 06 May 2004 (06 05 2004)
Applicant CYTOKINETICS, INC		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18 A copy is being transmitted to the International Bureau

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report

1. **Basis of the Report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of
      ☒ the international application in the language in which it was filed
      ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation *furnished for the purposes of international search* (Rules 12.3(a) and 23 1(b))
   b ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No I
2 ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No II)
3 ☒ **Unity of invention is lacking** (See Box No III)
4 With regard to the **title**,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows

5 With regard to the **abstract**,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6 With regard to the **drawings**,
   a the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      ☐ as suggested by the applicant
      ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US05/15666

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos :
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely

2 ☐ Claims Nos
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically

3 ☐ Claims Nos .
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6 4(a)

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims

2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees

3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos .

4 ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.. 1-19(in part) and 24-46(in part) when compounds are non heterocyclic

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/15666

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07C 233/65; A61K 31/165
US CL : 564/161, 166; 514/617, 619
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)
U.S : 564/161, 166; 514/617, 619

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 practicable, search terms used)
CASONLINE SEARCH

C DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 4,431,851 A (MOINET et al), 14 February 1984 (14 02.1984), column 11, compound (XXXXIV), line 30.	1-19(in part) and 24-46(in part)
X — Y	HYUN, M H Improved chiral stationary phase derived from (S)-naproxen for the liquid chromatographic resolution of enantiomers, Journal of Chromatography, 1996, Vol 732, pages 209-214, especially page 211	1-19(in part) and 24-46(in part)

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

* Special categories of cited documents
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of 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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 15 December 2005 (15 12 2005)	Date of mailing of the international search report 04 MAY 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No (571) 273-3201	Authorized officer SHAILENDRA K. KUMAR Telephone No. (571)272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US05/15666

BOX III OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13 1 In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 1-19(in part) and 24-46(in part), drawn to compounds, composition and method of use, when compounds are non heterocyclic

Group II, claim(s) 1-46(in part), drawn to compounds, composition and method of use, when compounds are heterocyclic

The inventions listed as Groups I and II do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13 1 because, under PCT Rule 13 2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons Inventions of Group I are drawn to non heterocyclic compounds, composition and method of use as against Group II, which is drawn to heterocyclic compounds, composition and method of use, thus lacking the same or corresponding technical feature

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
17 de Noviembre de 2005 (17 11 2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/107762 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]:
C07C 233/65 (2006 01) A61K 31/165 (2006 01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2005/015666

(22) Fecha de Registro Internacional: 6 de Mayo de 2005 (06 05 2005)

(25) Idioma de registro. INGLES

(26) Idioma de Publicación: INGLES

(30) Información de Prioridad:
60/569,510 6 de Mayo de 2004 (06 05 2004) US
11/121,709 3 de Mayo de 2005 (03 05 2005) US

(71) Solicitante: (para todos los estados designados, excepto Estados Unidos de América) CYTOKINETICS, INC. [US/US], 280 East Gran Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US) SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US], One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US)

(72) Inventores: e

(75) Inventores/Solicitantes (para los Estados Unidos de America unicamente) QIAN, Xiangping [CA/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US) MCDONALD, Andrew, I [US/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US) ZHOU, Han-Jie [CN/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US) ASHCRAFT, Luke, W. [US/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US) YAO, Bing [CN/US], 280 Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US) JIANG, Hong [US/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US) HUANG, Jennifer, Kuo, Chen [--/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US) WANG, Jianchao [CA/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US) MORGANS, David, J., Jr. [US/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US) MORGAN, Bradley, P. [US/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US) BERGNES, Gustave [US/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US) DHANAK, Dashyant [GB/US], 1250 S Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US) KNIGHT, Steven, D. [US/US], 1250 S Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US) ADAMS, Nicholas, D. [US/US], 1250 S Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US) PARRISH, Cynthia, A. [US/US], 1250 S Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US) BUFFY, Kevin [GB/US], One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US) FITCH; Duke [US/US], One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US) TEDESCO, Rosanna [IT/US], One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US)

(74) Agente: GARRETT, Arthur, S. et al , Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner, L L P, 901 New York Avenue, NW, Washington, DC 20001-4413 (US)

(81) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección nacional disponible*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (*salvo que de otro modo indicado para cada clase de la protección regional disponible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR) OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicado:

__ con *reporte de búsqueda internacional*

(88) Fecha de la publicación del reporte de búsqueda internacional
17 de Agosto de 2006

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

(54) Título "CIERTAS ENTIDADES QUÍMICAS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS"

(57) Resumen Compuestos útiles para el tratamiento de las enfermedades celulares proliferativas y los trastornos mediante la modulación de la actividad de una o más cinesinas mitóticas

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 November 2005 (17.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/107762 A3

(51) International Patent Classification:
C07C 233/65 (2006.01) *A61K 31/165* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/015666

(22) International Filing Date: 6 May 2005 (06.05.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/569,510 6 May 2004 (06.05.2004) US
11/121,709 3 May 2005 (03.05.2005) US

(71) Applicants *(for all designated States except US)*: CYTOKINETICS, INC. [US/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US). SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION [US/US]; One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: QIAN, Xiangping [CA/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US). MCDONALD, Andrew, I. [US/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US). ZHOU, Han-Jie [CN/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US). ASHCRAFT, Luke, W. [US/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US) YAO, Bing [CN/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US). JIANG, Hong [US/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US). HUANG, Jennifer, Kuo, Chen [—/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US). WANG, Jianchao [CA/US], 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US). MORGANS, David, J., Jr. [US/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US). MORGAN, Bradley, P. [US/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US). BERGNES, Gustave [US/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080 (US). DHANAK, Dashyant [GB/US], 1250 S. Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). KNIGHT, Steven, D. [US/US]; 1250 S Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US). ADAMS, Nicholas, D. [US/US], 1250 S Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US) PARRISH, Cynthia, A. [US/US], 1250 S. Collegeville Road, Collegeville, PA 19426 (US) DUFFY, Kevin [GB/US], One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US). FITCH, Duke [US/US], One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US). TEDESCO, Rosanna [IT/US], One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103 (US).

(74) Agents: GARRETT, Arthur, S. et al., Finnegan, Henderson, Farabow, Garrett & Dunner, LLP, 901 New York Avenue, NW, Washington, DC 20001-4413 (US).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:
17 August 2006

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.

(54) Title: CERTAIN CHEMICAL ENTITIES, COMPOSITIONS, AND METHODS

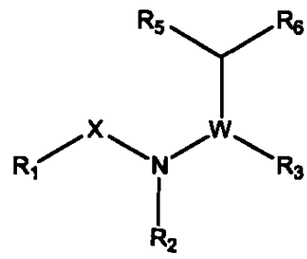
(57) Abstract: Compounds useful for treating cellular proliferative diseases and disorders by modulating the activity of one or more mitotic kinesins are disclosed.

WO 2005/107762 A3

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

REIVINDICACIONES

1. Al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula I



Fórmula I

y las sales, solvatos, quelatos, complejos no-covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables, en las que

R_1 es arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

X es -CO o $-SO_2-$;

R_2 es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

W es $--CR_4-$, $-CH_2CR_4-$, o N;

R_3 es $-CO-R_7$, hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ciano, sulfonilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;

R_4 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R_5 es hidrógeno, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido; alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterariloxi opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo- opcionalmente sustituido, aminocarbonilo- opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido; y

R_7 es alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, aralcoxi opcionalmente sustituido, o alcoxi opcionalmente sustituido;

teniendo en cuenta que si W es N, entonces R_5 no es hidroxilo o amino opcionalmente sustituido, y R_6 no es alcoxi opcionalmente sustituido, ni aralcoxi opcionalmente sustituido, ni heteroaralcoxi opcionalmente sustituido, ni amino opcionalmente sustituido.

2. Al menos una entidad química de la reivindicación 1 en la que R_1 es arilo opcionalmente sustituido.

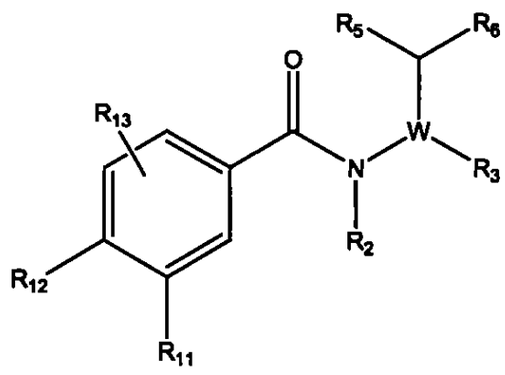
3. Al menos una entidad química de la reivindicación 2, en la que R_1 es fenilo opcionalmente sustituido.

4. Al menos una entidad química de la reivindicación 3, en la que R_1 es fenilo sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, sulfonilo, halo, amino opcionalmente sustituido, sulfanilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido; acilo, hidroxilo, nitro, ciano, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

5. Al menos una entidad química de la reivindicación 4, en la que R_1 es 3-halo-4-isopropoxi-fenilo o 3-ciano-4-isopropoxi-fenilo.

6. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en las que X es -CO-.

7. Al menos una entidad química de la reivindicación 1 en la que el compuesto de la Fórmula I se escoja de entre los compuestos de la Fórmula II.



(Fórmula II)

en la que

R_{11} es heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, nitro, ciano, hidrógeno, sulfonilo, o halo;

R_{12} es hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, sulfanilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o heteroariloxi opcionalmente sustituido; y

R_{13} es hidrógeno, acilo, alquilo- opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, alquilosulfonilo-, alquilosulfonamido-, alquilosulfonilo-carboxialquilo-, aminocarbonilo-, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo- opcionalmente sustituido.

8. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la que W es $-CR_4-$.

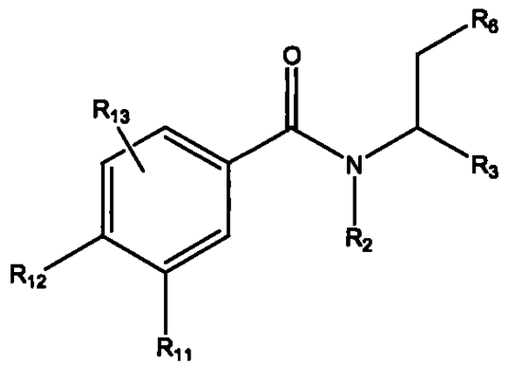
9. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la que R_4 es hidrógeno.

10. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en las que R_5 es hidrógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido.

11. Al menos una entidad química de la reivindicación 10 en la que R_5 es hidrógeno.

12. Al menos una entidad química de la reivindicación 7 en la que el compuesto de la fórmula II

se escoje de entre los compuestos de la Fórmula III.



(Fórmula III)

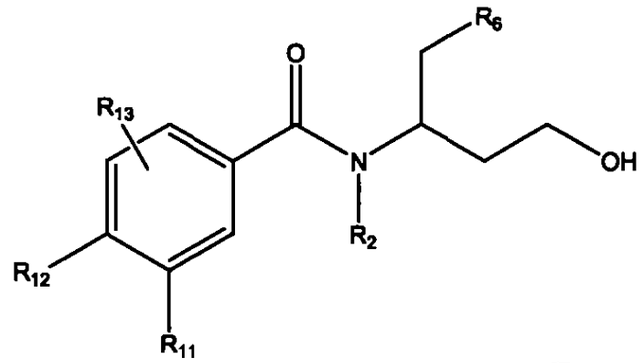
13. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la que R_3 es $-CO-R_7$; hidrógeno; alquilo inferior opcionalmente sustituido; ciano; sulfonilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; o heterociclilo opcionalmente sustituido.

14. Al menos una entidad química de la reivindicación 13 que es alquilo inferior opcionalmente sustituido.

15. Al menos una entidad química de la reivindicación 14 en la que R_3 es alquilo inferior que puede sustituirse opcionalmente por un hidroxilo o un éster fosfato del mismo, el alquilo puede sustituirse opcionalmente por un alcoxi inferior, alquilo inferior que puede sustituirse opcionalmente por un grupo amino opcionalmente sustituido, o un alquilo inferior que puede sustituirse opcionalmente por $CO-R_7$, donde R_7 es hidroxilo o amino opcionalmente sustituido.

16. Al menos una entidad química de la reivindicación 15 en la que R_3 es alquilo inferior que puede sustituirse opcionalmente por un hidroxilo o un éster fosfato del mismo, o un alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo amino opcionalmente sustituido.

17. Al menos una entidad química de la reivindicación 12 en la que el compuesto de la Fórmula III se escoge de entre los compuestos de la Fórmula IV.



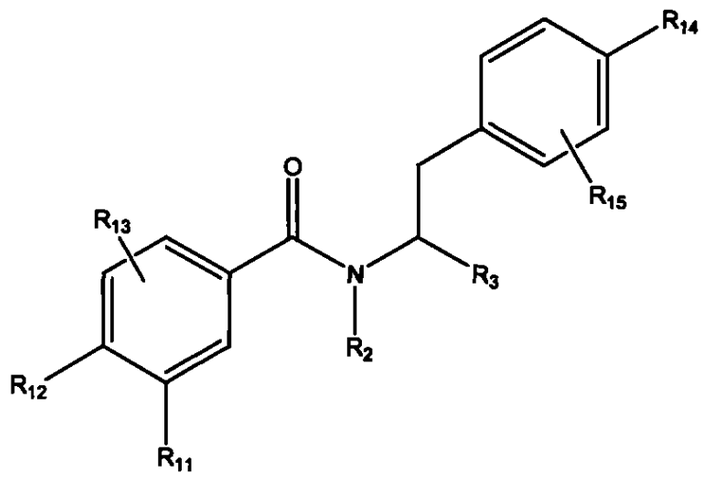
(Fórmula IV)

18. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en las que R_6 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o alquilo opcionalmente sustituido.

19. Al menos una entidad química de la reivindicación 18 en la que R_6 es fenilo sustituido por uno o dos de los siguientes sustituyentes: heteroarilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aralcoxi, halo, hidroximetilo-, hidroxi, ciano, alcoxi, fenilo, fenoxi, metilenodioxi, etilendioxi, sulfonilo, aminocarbonil, carboxi, alcoxicarbonilo, nitro,

heteroaralcoxi, aralcoxi, y heterociclilo opcionalmente sustituido.

20. Al menos una entidad química de la reivindicación 12 en la que el compuesto de la Fórmula III se escoge de entre los compuestos de la Fórmula V



(Fórmula V)

en la que

R_{14} es heteroarilo sustituido opcionalmente; y

R_{15} se escoge de entre hidrógeno, halo, hidroxilo, y alquilo inferior.

21. Al menos una entidad química de la reivindicación 20, en la que R_{14} se escoge de entre

7,8-dihidro-imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-ilo,

3a,7a-dihidro-1H-benzoimidazol-2-ilo,

imidazo[2,1-b]oxazol-6-ilo,

oxazol-4-ilo,

5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo,

1H-[1,2,4]triazol-3-ilo,

2,3-dihidro-imidazol-4-ilo,

1H-imidazol-2-ilo,

imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, y

1H-imidazol-4-ilo,

cada una de las cuales puede sustituirse por uno, dos o tres grupos escogidos de entre alquilo inferior opcionalmente sustituido, halo, acilo, sulfonilo, ciano, nitro, amino opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

22. Al menos una entidad química de la reivindicación 21 en la que R_{14} se escoge de entre

1H-imidazol-2-ilo,

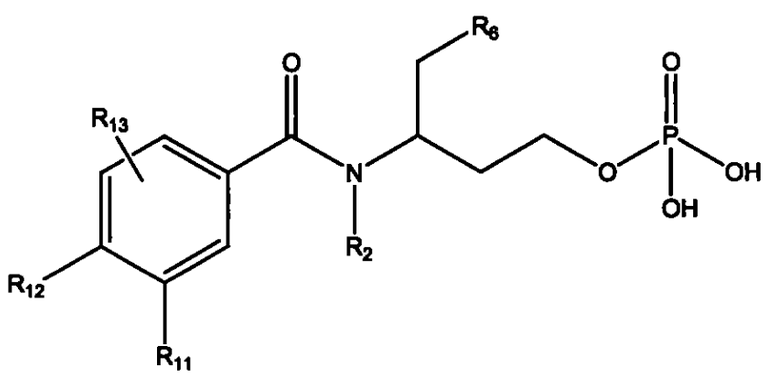
imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo; y

1H-imidazol-4-ilo,

cada una de las cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos grupos escogidos de entre alquilo inferior opcionalmente sustituido, halo, y acilo.

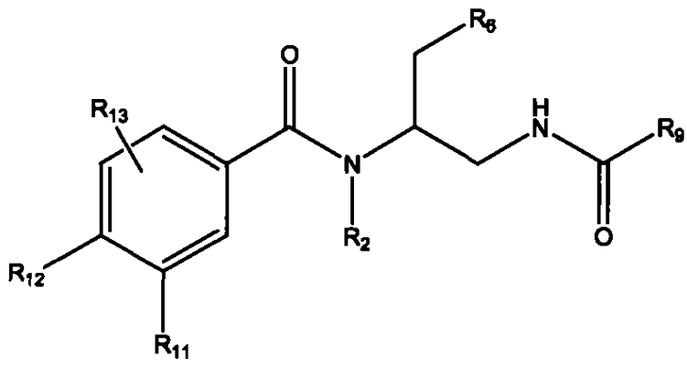
23. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22 en la que R_{15} es hidrógeno.

24. Al menos una entidad química de la reivindicación 12 en la que el compuesto de la Fórmula II se elija de los compuestos de la Fórmula VI



(Fórmula VI)

25. Al menos una entidad química de la reivindicación 12 en la que el compuesto de la Fórmula II se elija de entre los compuestos de la Fórmula VII



(Fórmula VII)

en la que

R_9 se escoge de entre alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido y alquilo inferior opcionalmente sustituido.

26. Al menos una entidad química de la reivindicación 25 en la que R_9 es alquilo inferior sustituido por hidroxilo o amino opcionalmente sustituido.

27. Al menos una entidad química de la reivindicación 26 en la que R_9 es alquilo inferior sustituido por hidroxilo, amino, N-metilamino, o N,N-dimetilamino.

28. Al menos una entidad química de cualquiera de

las reivindicaciones 7 a 27 en las que R_{11} es hidrógeno, ciano, nitro, o halo.

29. Al menos una entidad química de la reivindicación 28 en la que R_{11} es cloro o ciano.

30. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 29 en las que R_{12} es alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido o amino- opcionalmente sustituido.

31. Al menos una entidad química de la reivindicación 30 en la que R_{12} es alcoxi inferior o 2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi.

32. Al menos una entidad química de la reivindicación 31 en la que R_{12} es propoxi o 2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi.

33. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicación 7 a 32 en las que R_{13} es hidrógeno.

34. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicación 1 a 33 en las que R_2 es hidrógeno.

35. Al menos una entidad química de la reivindicación en sí escogida de entre los compuestos descritos en las Tablas 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 y las sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos, y mezclas farmacéuticamente aceptables de cualquiera de ellos.

36. Al menos una entidad química de la reivindicación 35 que es un éster fosfato de entre los

elegidos de los compuestos descritos en las Tablas 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

37. Una composición que incluye un excipiente farmacéutico y al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

38. Una composición según la reivindicación 37, en donde dicha composición incluye además un agente quimioterapéutico diferente de cualquier compuesto de la Fórmula I.

39. Una composición según la reivindicación 38, , en donde dicha composición incluye además un taxano, un vinca alcaloide, o un inhibidor de la topoisomerasa I.

40. Un método para modular la actividad de la cinesina CENP-E que incluye el contacto de dicha cinesina con una cantidad efectiva de al menos una entidad efectiva de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

41. Un método para inhibir la CENP-E que implica el contacto entre dicha cinesina con una cantidad efectiva de al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

42. Un método para el tratamiento de una enfermedad celular proliferativa que implica la administración, a un sujeto que la necesite, de al menos una entidad química incluida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

43. Un método para el tratamiento de una enfermedad celular proliferativa que implique la administración a un sujeto que lo necesite de una composición de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 37 a 39.

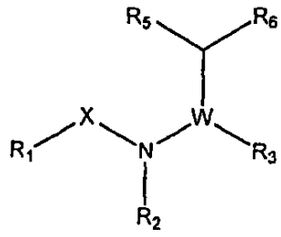
44. Un método de acuerdo con la reivindicación 42 o 43, en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que incluye cáncer, hiperplasias, restenosis, hipertrofia cardíaca, trastornos inmunológicos e inflamación.

45. El uso, durante la fabricación de un medicamento para tratar enfermedades celulares proliferativas, de al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

46. El uso de al menos una entidad química tal y como se define en la reivindicación 45 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de algún trastorno asociado con la actividad de la cinesina CENP-E.

CLAIMS

1. At least one chemical entity chosen from compounds of Formula I



Formula I

and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof, wherein

R_1 is optionally substituted aryl, optionally substituted heterocyclyl, or optionally substituted heteroaryl;

X is –CO or $-SO_2-$;

R_2 is hydrogen or optionally substituted lower alkyl;

W is $-CR_4-$, $-CH_2CR_4-$, or N;

R_3 is $-CO-R_7$, hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted heterocyclyl, cyano, optionally substituted sulfonyl, or optionally substituted aryl,

R_4 is hydrogen or optionally substituted alkyl;

R_5 is hydrogen, hydroxyl, optionally substituted amino, optionally substituted heterocyclyl; or optionally substituted lower alkyl;

R_6 is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteraryloxy, optionally substituted alkoxycarbonyl-, optionally substituted aminocarbonyl-, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocyclyl, or optionally substituted aralkyl; and

R_7 is optionally substituted lower alkyl, optionally substituted aryl, hydroxyl, optionally substituted amino, optionally substituted aralkoxy, or optionally substituted alkoxy;

provided that if W is N, then R_5 is not hydroxyl or optionally substituted amino, and R_6 is not

optionally substituted alkoxy, optionally substituted aralkoxy, optionally substituted heteroaralkoxy, or optionally substituted amino

2. At least one chemical entity of claim 1 wherein R_1 is optionally substituted aryl.

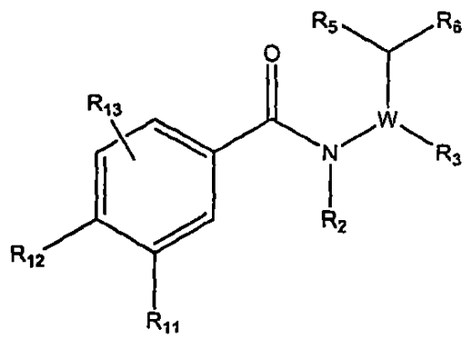
3 At least one chemical entity of claim 2, wherein R_1 is optionally substituted phenyl.

4. At least one chemical entity of claim 3, wherein R_1 is phenyl substituted with one, two or three groups independently selected from optionally substituted heterocyclyl, optionally substituted alkyl, sulfonyl, halo, optionally substituted amino, optionally substituted sulfanyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryloxy; acyl, hydroxyl, nitro, cyano, optionally substituted aryl, and optionally substituted heteroaryl-.

5. At least one chemical entity of claim 4, wherein R_1 is 3-halo-4-isopropoxy-phenyl or 3-cyano-4-isopropoxy-phenyl.

6. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 4 wherein X is –CO-.

7. At least one chemical entity of claim 1 wherein the compound of Formula I is chosen from compounds of Formula II



(Formula II)

wherein

R_{11} is optionally substituted heterocyclyl, optionally substituted lower alkyl, nitro, cyano, hydrogen, sulfonyl, or halo;

R_{12} is hydrogen, halo, optionally substituted alkyl, optionally substituted amino, optionally substituted sulfanyl, optionally substituted alkoxy, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heterocyclyl, or optionally substituted heteroaryloxy, and

R_{13} is hydrogen, acyl, optionally substituted alkyl-, optionally substituted alkoxy, halo, hydroxyl, nitro, cyano, optionally substituted amino, alkylsulfonyl-, alkylsulfonamido-, alkylsulfonyl-, carboxyalkyl-, aminocarbonyl-, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl-.

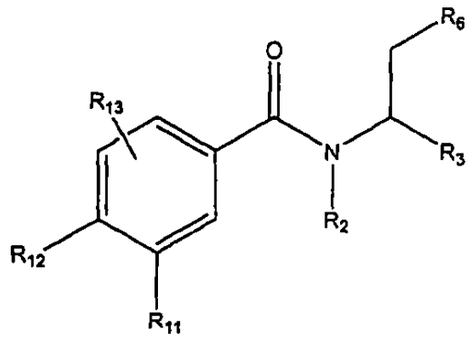
8. At last one chemical entity of any one of claims 1 to 7 wherein W is —CR_4-.

9. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 8 wherein R_4 is hydrogen.

10. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 9 wherein R_5 is hydrogen, hydroxyl, or optionally substituted lower alkyl

11. At least one chemical entity of claim 10 wherein R_5 is hydrogen.

12. At least one chemical entity of claim 7 wherein the compound of Formula II is chosen from compounds of Formula III



(Formula III)

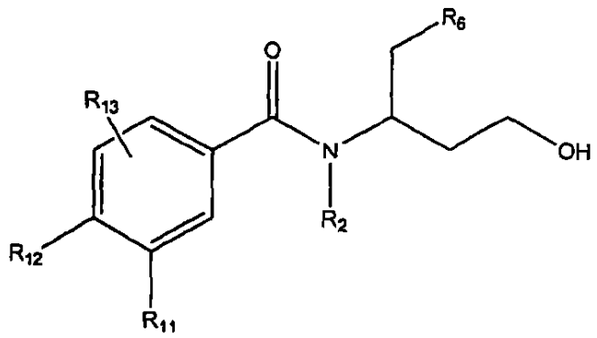
13. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 12 wherein R_3 is $-CO-R_7$, hydrogen, optionally substituted lower alkyl, cyano, optionally substituted sulfonyl; optionally substituted aryl; or optionally substituted heterocyclyl.

14. At least one chemical entity of claim 13 wherein is optionally substituted lower alkyl.

15. At least one chemical entity of claim 14 wherein R_3 is lower alkyl that is optionally substituted with a hydroxyl or a phosphate ester thereof, lower alkyl that is optionally substituted with a lower alkoxy, lower alkyl that is optionally substituted with an optionally substituted amino group, or lower alkyl that is optionally substituted with $CO-R_7$ where R_7 is hydroxyl or optionally substituted amino

16. At least one chemical entity of claim 15 wherein R_3 is lower alkyl that is optionally substituted with a hydroxyl or a phosphate ester thereof or lower alkyl that is optionally substituted with an optionally substituted amino group.

17. At least one chemical entity of claim 12 wherein the compound of Formula III is chosen from compounds of Formula IV



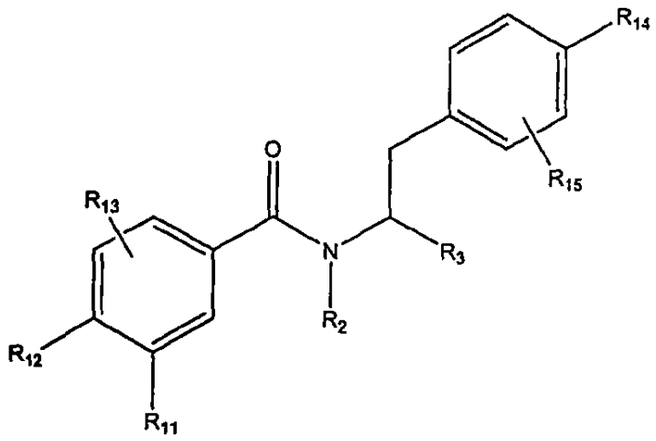
(Formula IV).

18 At least one chemical entity of any one of claims 1 to 17 wherein R_6 is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocyclyl, or optionally substituted alkyl.

19. At least one chemical entity of claim 18 wherein R_6 is phenyl substituted with one or

two of the following substituents: optionally substituted heteroaryl. optionally substituted amino, aralkoxy, halo, hydroxymethyl-, hydroxy, cyano, alkoxy, phenyl. phenoxy, methylenedioxy, ethylenedioxy, sulfonyl, aminocarbonyl, carboxy, alkoxycarbonyl, nitro, heteroaralkoxy, aralkoxy, and optionally substituted heterocyclyl

20. At least one chemical entity of claim 12 wherein the compound of Formula III is chosen from compounds of Formula V



(Formula V)

wherein

R_{14} is optionally substituted heteroaryl, and

R_{15} is chosen from hydrogen, halo, hydroxyl, and lower alkyl.

21. At least one chemical entity of claim 20, wherein R_{14} is chosen from

7,8-dihydro-imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-yl,

3a,7a-dihydro-1H-benzoimidazol-2-yl,

imidazo[2,1-b]oxazol-6-yl,

oxazol-4-yl,

5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl.

1H-[1,2,4]triazol-3-yl,

2,3-dihydro-imidazol-4-yl,

1H-imidazol-2-yl,

imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, thiazol-2-yl,

thiazol-4-yl,

pyrazol-3-yl, and

1H-imidazol-4-yl,

each of which is optionally substituted with one, two, or three groups chosen from optionally substituted lower alkyl, halo, acyl, sulfonyl, cyano, nitro, optionally substituted amino, and optionally substituted heteroaryl.

22. At least one chemical entity of claim 21, wherein R_{14} is chosen from

1H-imidazol-2-yl,

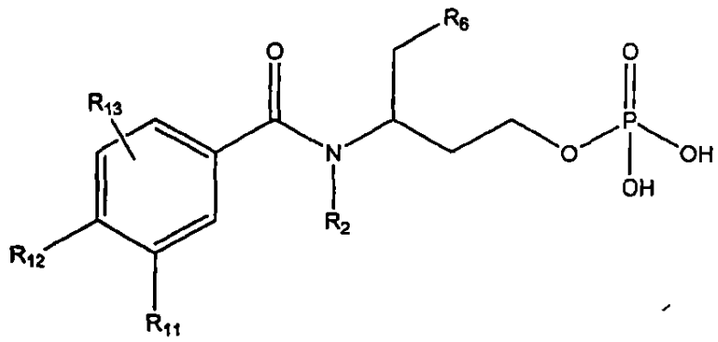
imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl; and

1H-imidazol-4-yl,

each of which is optionally substituted with one or two groups chosen from optionally substituted lower alkyl, halo, and acyl.

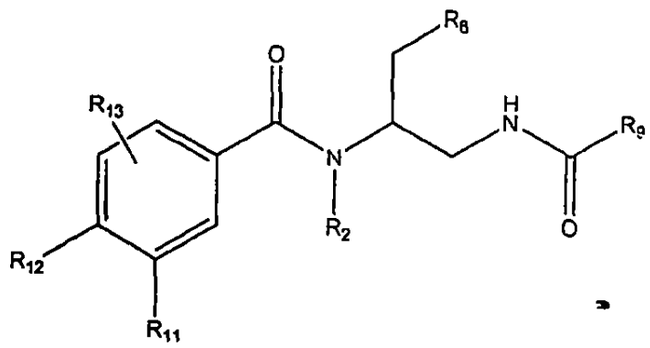
23. At least one chemical entity of any one of claims 20 to 22 wherein R_{15} is hydrogen.

24. At least one chemical entity of claim 12 wherein the compound of Formula II is chosen from compounds of Formula VI



(Formula VI)

25. At least one chemical entity of claim 12 wherein the compound of Formula II is chosen from compounds of Formula VII



(Formula VII)

wherein

R_9 is chosen from optionally substituted alkoxy, optionally substituted cycloalkoxy, optionally substituted arylalkoxy, optionally substituted amino and optionally substituted lower alkyl.

26. At least one chemical entity of claim 25 wherein R_9 is lower alkyl substituted with hydroxyl or optionally substituted amino

27. At least one chemical entity of claim 26 wherein R_9 is lower alkyl substituted with hydroxyl. amino, N-methylamino. or N,N-dimethylamino

28. At least one chemical entity of any one of claims 7 to 27 wherein R_{11} is hydrogen, cyano, nitro, or halo.

29. At least one chemical entity of claim 28 wherein R_{11} is chloro or cyano

30. At least one chemical entity of any one of claims 7 to 29 wherein R_{12} is optionally substituted lower alkoxy, optionally substituted lower alkyl, or optionally substituted amino-.

31. At least one chemical entity of claim 30 wherein R_{12} is lower alkoxy or 2,2,2-trifluoro-1-methyl-ethoxy.

32. At least one chemical entity of claim 31 wherein R_{12} is propoxy or 2,2,2-trifluoro-1-

methyl-ethoxy.

33. At least one chemical entity of any one of claims 7 to 32 wherein R_{13} is hydrogen

34. At least one chemical entity of any one of claims 1 to 33 wherein R_2 is hydrogen.

35. At least one chemical entity of claim chosen from the compounds described in Table 1, 2, 3, 4, 5, or 6 and pharmaceutically acceptable salts, solvates, chelates, non-covalent complexes, prodrugs, and mixtures thereof.

36. At least one chemical entity of claim 35 that is a phosphate ester of chosen from the compounds described in Table 1, 2, 3, 4, 5, or 6.

37. A composition comprising a pharmaceutical excipient and at least one chemical entity of any one of claims 1 to 36.

38. A composition according to claim 37, wherein said composition further comprises a chemotherapeutic agent other than a compound of Formula I.

39. A composition according to claim 38, wherein said composition further comprises a taxane, a vinca alkaloid, or a topoisomerase I inhibitor.

40. A method of modulating CENP-E kinesin activity which comprises contacting said kinesin with an effective amount of at least one chemical entity of any one of claims 1 to 36.

41. A method of inhibiting CENP-E which comprises contacting said kinesin with an effective amount of at least one chemical entity of any one of claims 1 to 36

42. A method for the treatment of a cellular proliferative disease comprising administering to a subject in need thereof at least one chemical entity of any one of claims 1 to 36.

43. A method for the treatment of a cellular proliferative disease comprising

administering to a subject in need thereof a composition according to any one of claims 37 to 39.

44. A method according to claim 42 or 43 wherein said disease is selected from the group consisting of cancer, hyperplasias, restenosis, cardiac hypertrophy, immune disorders, and inflammation.

45. The use, in the manufacture of a medicament for treating cellular proliferative disease, of at least one chemical entity of any one of claims 1 to 36

46. The use of at least one chemical entity as defined in claim 45 for the manufacture of a medicament for treating a disorder associated with CENP-E kinesin activity

48

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la

AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:

ARTHUR S. GARRETT
FINNEGAN, HENDERSON,
FARABOW, GARRETT &
DUNNER, LL
901 NEW YORK AVENUE, NW
WASHINGTON, DC 20001-4413

PCT

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Regla 43*bis*.1)

Fecha de envío por correo
(día/mes/año) 4 de Mayo de 2006

Registro de referencia del solicitante o agente	PARA FUTURAS ACCIONES
9367.112-304	Ver el párrafo 2 a continuación

Solicitud Internacional No	Fecha de registro internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
PCT/US05/15666	6 de Mayo de 2005 (06 05 2005)	6 de Mayo de 2004 (06.05.2004)

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
IPC(7)· C07C 233/65, A61K 31/165 y US Cl 564/161, 166; 514/617, 619

Solicitante
CYTOKINETICS, INC

1 Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems.

- ☒ Casilla No. I Bases del Reporte
- ☐ Casilla No II Prioridad
- ☐ Casilla No III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial.
- ☒ Casilla No. IV Falta de unidad de invención
- ☒ Casilla No. V Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43*bis* 1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación.
- ☐ Casilla No. VI Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional
- ☐ Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2 ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1*bis*(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad Examinadora Preliminar

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220

Nombre y dirección de correo de ISA·	Fecha de terminación de esta opinión	Funcionario Autorizado
Buzón PCT, Attn· ISA/US Comisionado para patentes P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Fax No (571) 273-3201	15 de Diciembre de 2005 (15.12.2005)	SHAILENDRA - KUMAR Teléfono No. (571)272-1600

Forma (PCT/ISA/237 (portada) (Abril de 2005)

51

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/US05/15666

Casilla No. I. Bases de la opinión

1 Respecto al **idioma**, esta opinión se ha establecido según:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó,

☐ una traducción de la solicitud internacional al _____, el cual es el idioma de la traducción presentada para la búsqueda internacional (Reglas 12 3(a) y 23.1(b))

2 Respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia aminoácida** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a tipo de material.

☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material

☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c tiempo de presentación/suministro:

☐ contenido en la solicitud internacional según se registró
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

3 ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas

4. Comentarios adicionales:

50

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/US05/15666

Casilla No. IV Falta de Unidad de Invención

1. ☒ En respuesta a la invitación (Formato PCT/IPEA/206) para pagar gastos adicionales, el solicitante dentro del tiempo límite del caso:

   ☐ ha pagado los gastos adicionales

   ☐ ha pagado los gastos adicionales bajo protesta y, si es el caso, los gastos de protesta

   ☐ ha pagado los gastos adicionales bajo protesta pero los gastos de protesta que aplican no fueron pagados

   ☒ no ha pagado los gastos adicionales

2. ☐ Esta Autoridad encontró que no se cumplió con el requerimiento de unidad de invención y decidió no invitar al solicitante a pagar gastos adicionales.

3 Esta Autoridad considera que

☐ se cumplió

☒ no se cumplió

con el requerimiento de unidad de invención de conformidad con la Regla 13 1, 13 2 y 13.3 por las siguientes razones:

Ver la sección falta de unidad del Reporte de Búsqueda Internacional (Formato PCT/ISA/210)

4. En consecuencia, las siguientes partes de la solicitud internacional estuvieron sujetas al examen preliminar al establecer este concepto:

   ☐ en todas las partes

   ☒ las partes que relacionan las reivindicaciones Nos 1-19 (en parte) y 24-46 (en parte) cuando los compuestos no son heterociclicos.

53

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/US05/15666

Casilla No. V. Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1 Declaración

Novedad (N)	Reivindicaciones	NINGUNA	SI
	Reivindicaciones	1-19(en parte) y 24-46(en parte)	NO
Nivel inventivo (IS)	Reivindicaciones	NINGUNA	SI
	Reivindicaciones	1-19(en parte) y 24-46(en parte)	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	1-19(en parte) y 24-46(en parte)	SI
	Reivindicaciones	NINGUNA	NO

2. Citaciones y explicaciones

Las reivindicaciones 1-19 (en parte) y 24-46 (en parte) carecen de novedad de acuerdo con el Artículo 33(2) del PCT al haber sido anticipadas por Hyun y cols. (J Chromatography, 1996) o Moinet y cols. (US 4,431,851).

Hyan y cols, compuesto 15, en la página 211, columna 1, cuando DNP es 3,5-dinitrofenil, anticipa los compuestos, composición y método de tratamiento ahora reivindicados Mirar el resumen, donde los compuestos son anti-inflamatorios. Igualmente, Moinet y cols, ver compuesto (XXXIV) en la columna 11, línea 30, anticipan los compuestos y composición ahora reivindicados.

Las reivindicaciones 1-19 y 24-46 carecen de nivel inventivo de acuerdo con el Artículo 33(3) del PCT al ser obvias a partir de Hyan y cols o Moinet y cols.

Hyan y cols. enseñan compuestos estructuralmente similares, así como composición y método de tratamiento tal como ha sido aquí reivindicado, ver por ejemplo la página 211, columna 1, compuesto 15 y el resumen, y Moinet y cols , ver compuesto (XXXIV) en la columna 11, línea 30. La diferencia entre la referencia y los compuestos aquí reivindicados es que las referencias no enseñaban compuestos que tuvieran aplicación instantánea. Habría sido obvio a primera vista para alguien con conocimientos básicos en la materia, en el momento en que fue realizada la invención, obtener compuestos dentro de la revelación genérica de las referencias, porque son tan similares estructuralmente a aquellos aquí reivindicados, con la expectativa razonable de lograr una composición farmacéutica exitosa para tratar la inflamación, sin evidencia de lo contrario.

Las reivindicaciones 1-19 y 24-46 cumplen con los criterios establecidos en el Artículo 33(4) del PCT, y por lo tanto tienen aplicabilidad industrial puesto que la materia objeto reivindicada puede ser hecha o usada en la industria

52

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To
ARTHUR S. GARRETT
FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, LL
901 NEW YORK AVENUE, NW
WASHINGTON, DC 20001-4413

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis* 1)

Date of mailing *(day/month/year)*	04 MAY 2006
Applicant's or agent's file reference 9367 112-304	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US05/15666	06 May 2005 (06 05 2005)	06 May 2004 (06 05 2004)

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

IPC(7) C07C 233/65, A61K 31/165 and US Cl 564/161, 166, 514/617, 619

Applicant

CYTOKINETICS, INC.

1 This opinion contains indications relating to the following items

- ☒ Box No I — Basis of the opinion
- ☐ Box No II — Priority
- ☐ Box No III — Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No IV — Lack of unity of invention
- ☒ Box No V — Reasoned statement under Rule 43*bis* 1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No VI — Certain documents cited
- ☐ Box No VII — Certain defects in the international application
- ☐ Box No VIII — Certain observations on the international application

2 FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3 For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US	Date of completion of this opinion	Authorized officer
Mail Stop PCT, Attn ISA/US Commissioner for Patents P O Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	15 December 2005 (15 12 2005)	SHAILENDRA K. KUMAR Telephone No. (571)272-1600

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2005)

53

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No
PCT/US05/15666

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of

☒ the international application in the language in which it was filed

☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

2 With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of

a type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ on paper

☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in the international application as filed

☐ filed together with the international application in electronic form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search

3 ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished

4 Additional comments

56

54

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No
PCT/US05/15666

Box No. IV Lack of unity of invention

1 ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees the applicant has, within the applicable time limit

- ☐ paid additional fees
- ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee
- ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid
- ☒ not paid additional fees

2 ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13 1, 13 2 and 13 3 is

- ☐ complied with
- ☒ not complied with for the following reasons

See the lack of unity section of the International Search Report(Form PCT/ISA/210)

4 Consequently, this opinion has been established in respect of the following parts of the international application

- ☐ all parts
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-19(in part) and 24-46(in part) when compounds are non heterocyclic

57

55

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US05/15666

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 *bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims NONE	YES
	Claims 1-19(in part) and 24-46(in part)	NO
Inventive step (IS)	Claims NONE	YES
	Claims 1-19(in part) and 24-46(in part)	NO
Industrial applicability (IA)	Claims 1-19(in part) and 24-46(in part)	YES
	Claims NONE	NO

2. Citations and explanations.

Claims 1-19(in part) and 24-46(in part) lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Hyun et al(J Chromatography, 1996) or Moinet et al(US 4,431,851)

Hyan et al, compound 15, on page 211, column 1, when DNP is 3,5 dinitrophenyl, anticipate instant claimed compounds, composition and method of treatment Note the abstract, wherein the compounds are anti-inflammatory Likewise, Moinet et al, see compound (XXXIV) in column 11, line 30, anticipate instant claimed compounds and composition

Claims 1-19 and 24-46 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Hyan et al or Moinet et al.

Hyan et al teach structurally similar compounds, composition and method of treatment as claimed herein, see for example page 211, column 1, compound 15 and the abstract, and Moinet et al, see compound (XXXIV) in column 11, line 30 The difference between the reference and herein claimed compounds is that the references have not made compounds that instant application has made It would have been prima facie obvious to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made to obtain compounds within the generic disclosure of the references, because they are structurally so similar to those claimed herein, with the reasonable expectation of achieving a successful pharmaceutical composition for treating inflammation, absent evidence to the contrary.

Claims 1-19 and 24-46 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus meet industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry

58

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19 The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable For more detailed information, see also the *PCT Applicant s Guide*, a publication of WIPO

In these Notes, "Article," "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority one opportunity to amend the claims of the international application It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e g the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2)

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296)

What parts of the international application may be amended ?

Under Article 19, only the claims may be amended

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41

When ? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46 1)

Where not to file the amendments ?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46 2)

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below

How ? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b))

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments ?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter

The letter will not be published with the international application and the amended claims It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below under "Statement under Article 19(1)")

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo 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.

CIERTAS ENTIDADES QUÍMICAS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se describen compuestos útiles para el tratamiento de las enfermedades celulares proliferativas y los trastornos mediante la modulación de la actividad de una o más cinesinas mitóticas.

59

CIERTAS ENTIDADES QUÍMICAS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS

[0001] La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente de los EE.UU. n° 60/569.510, presentada el 6 de mayo de 2004, que se incorpora aquí a modo de referencia.

[0002] La presente invención se refiere a entidades químicas que son inhibidoras de una o más cinesinas mitóticas y son útiles para el tratamiento de enfermedades de proliferación celular, tales como cáncer, hiperplasias, reestenosis, hipertrofia cardíaca, trastornos inmunológicos, trastornos fúngicos e inflamación.

[0003] Entre los agentes terapéuticos utilizados para tratar el cáncer se cuentan los taxanos y los alcaloides de la vinca, que actúan sobre los microtúbulos. Los microtúbulos son los principales elementos estructurales del huso mitótico. El huso mitótico es responsable de la distribución de las copias duplicadas del genoma a cada una de las dos células hijas resultantes de la división celular. Se supone que la alteración del huso mitótico por parte de estos fármacos ocasiona la inhibición de la división de las células cancerosas y la inducción de la muerte celular de las mismas. No obstante, los microtúbulos forman otros tipos de estructuras celulares, incluidas las rutas para el transporte intracelular en las prolongaciones nerviosas. Como estos agentes no afectan específicamente a los husos mitóticos, tienen efectos secundarios que limitan su utilidad.

[0004] El perfeccionamiento de la especificidad de los agentes utilizados para tratar el cáncer tiene considerable interés

62

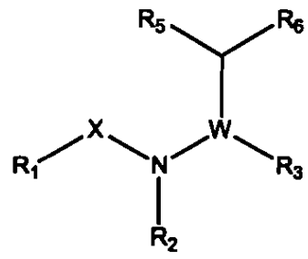
debido a los beneficios terapéuticos que se obtendrían si se pudieran reducir los efectos secundarios asociados con la administración de estos agentes. Tradicionalmente, la identificación de agentes terapéuticos que actúan a través de mecanismos novedosos se ha asociado con avances espectaculares en el tratamiento del cáncer. Entre los ejemplos de ello se cuentan no sólo los taxanos, sino también la clase de inhibidores de la topoisomerasa I llamados camptotecinas. Desde ambas perspectivas, las cinesinas mitóticas son objetivos atractivos para nuevos agentes anticancerígenos.

[0005] Las cinesinas mitóticas son enzimas esenciales para el ensamblaje y la función del huso mitótico, pero no suelen formar parte de otras estructuras microtubulares, tales como las halladas en las prolongaciones nerviosas. Las cinesinas mitóticas desempeñan funciones esenciales en todas las fases de la mitosis. Estas enzimas con "motores moleculares" que transforman la energía liberada por la hidrólisis del ATP en fuerza mecánica que impulsa el movimiento direccional de cargamentos celulares a lo largo de los microtúbulos. El dominio catalítico suficiente para esta tarea es una estructura compacta de unos 340 aminoácidos. Durante la mitosis, las cinesinas organizan los microtúbulos en la estructura bipolar que es el huso mitótico. Las cinesinas median el movimiento de los cromosomas a lo largo de los microtúbulos del huso, así como los cambios estructurales del huso mitótico asociados con fases concretas de la mitosis. El trastorno experimental de la función de las cinesinas mitóticas provoca malformación o disfunción del huso mitótico, ocasionando

con frecuencia la interrupción del ciclo celular y la destrucción celular.

[0006] En un aspecto, la invención se refiere a los métodos para tratar enfermedades de proliferación celular y para el tratamiento de trastornos mediante la inhibición de la actividad de una o más cinesinas mitóticas.

[0007] Se proporciona al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula I



Fórmula I

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, aceptables en términos farmacéuticos, donde

R_1 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

X es -CO o $-SO_2-$;

R_2 es hidrógeno o un alquilo inferior opcionalmente sustituido;

W es $-CR_4-$, $-CH_2CR_4-$ o N;

R_3 es $-CO-R_7$, hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, ciano, sulfonilo opcionalmente sustituido o arilo opcionalmente sustituido;

R_4 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

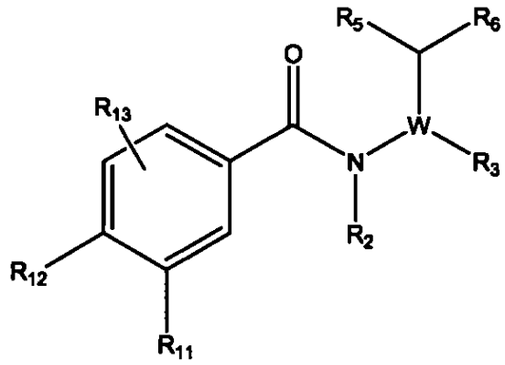
R_5 es hidrógeno, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido; o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_6 es hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, un heteroariloxi opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, un aminocarbonilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o aralquilo opcionalmente sustituido; y

R_7 es alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, aralcoxi opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido.

[0008] En algunas realizaciones, si W es N, entonces R_5 no es hidroxilo ni amino opcionalmente sustituido y R_6 no es alcoxi opcionalmente sustituido, aralcoxi opcionalmente sustituido, un heteroaralcoxi opcionalmente sustituido ni amino opcionalmente sustituido.

[0009] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula II



(Fórmula II)

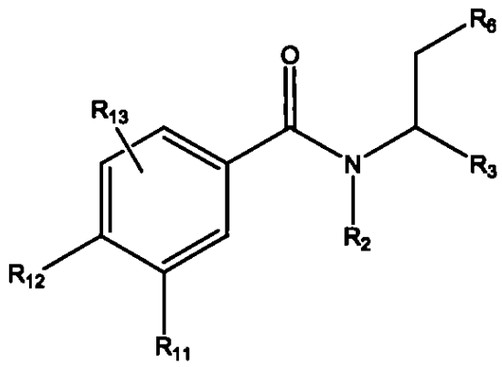
y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, aceptables en términos farmacéuticos, donde R_2, R_3, R_5, R_6 y W son tal como se ha descrito para los compuestos de la Fórmula I y donde

R_{11} es heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, nitro, ciano, hidrógeno, sulfonilo o halo;

R_{12} es hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, sulfanilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroariloxi opcionalmente sustituido; y

R_{13} es hidrógeno, acilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido, carboxialquilo, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

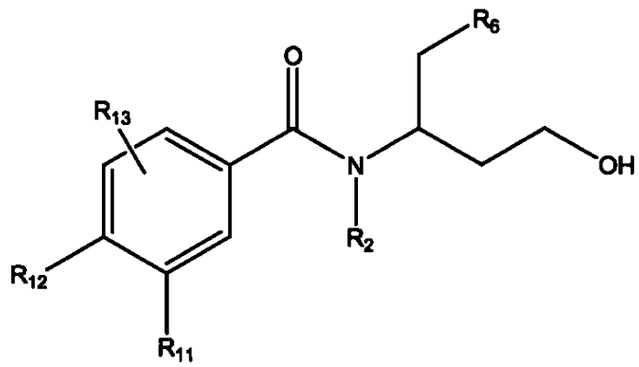
[0010] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula III



(Fórmula III)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, aceptables en términos farmacéuticos, donde R_2, R_3, R_6, R_{11}, R_{12} y R_{13} son tal como se ha descrito para los compuestos de la Fórmula II.

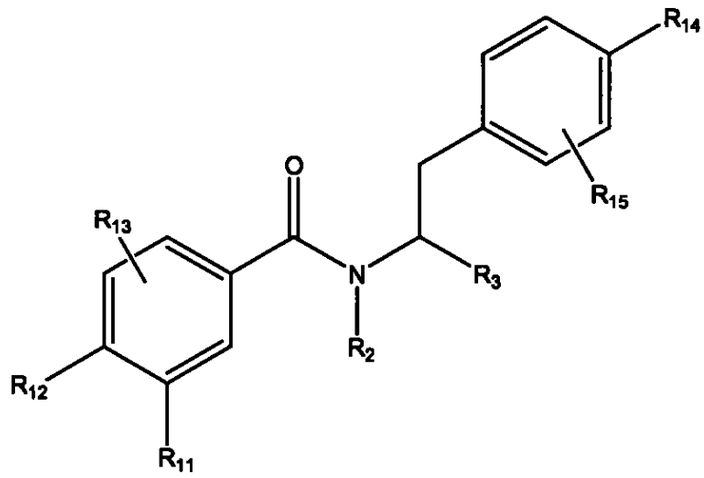
[0011] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula IV



(Fórmula IV)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, aceptables en términos farmacéuticos, donde R_2, R_6, R_{11}, R_{12} y R_{13} son tal como se ha descrito para los compuestos de la Fórmula III.

[0012] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula V



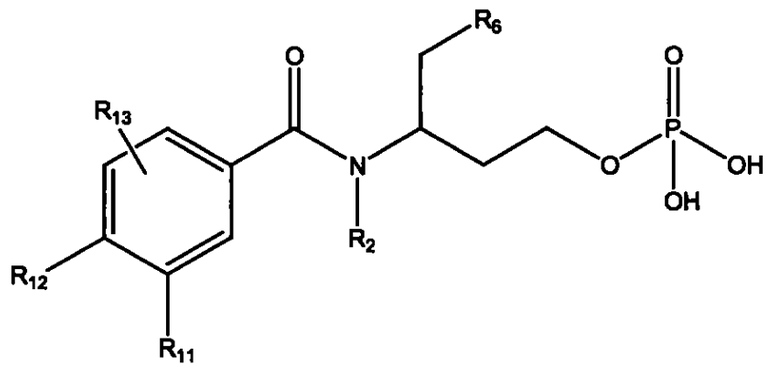
(Fórmula V)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, aceptables en términos farmacéuticos, donde R_2, R_3, R_{11}, R_{12} y R_{13} son tal como se ha descrito para los compuestos de la Fórmula III y donde

R_{14} es heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_{15} se elige entre hidrógeno, halo, hidroxilo y alquilo inferior.

[0013] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula VI

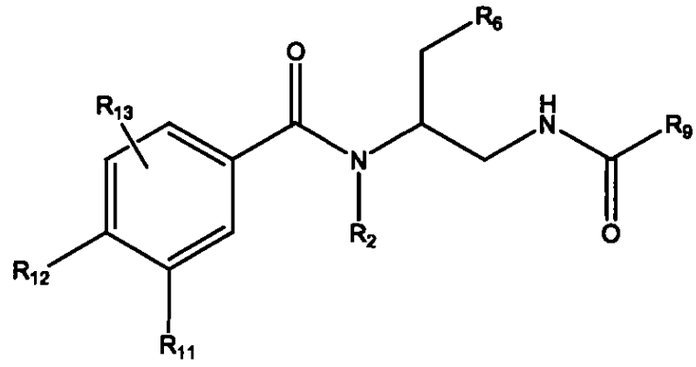


(Fórmula VI)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos

y mezclas de los mismos, aceptables en términos farmacéuticos, donde R_2, R_6, R_{11}, R_{12} y R_{13} son tal como se ha descrito para los compuestos de la Fórmula III.

[0014] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula VII



(Fórmula VII)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, aceptables en términos farmacéuticos, donde R_2, R_6, R_{11}, R_{12} y R_{13} son tal como se ha descrito para los compuestos de la Fórmula III y donde

R_9 se elige entre alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido y un alquilo inferior opcionalmente sustituido.

[0015] Se proporciona también la composición que consta de un excipiente farmacéutico y al menos una entidad química aquí descrita.

[0016] Se proporciona también un método para modular la actividad de la cinesina CENP-E que comprende el contacto de dicha cinesina con una cantidad efectiva de al menos una entidad química aquí descrita.

[0017] Se proporciona también un método para inhibir la CENP-E que comprende el contacto de dicha cinesina con una cantidad efectiva de al menos una entidad química aquí descrita.

[0018] Se proporciona también un método para el tratamiento de una enfermedad de proliferación celular que consiste en la administración a un sujeto que lo necesite de al menos una entidad química aquí descrita.

[0019] Se proporciona también un método para el tratamiento de una enfermedad de proliferación celular que consiste en la administración a un sujeto que lo necesite de una composición que comprende un excipiente farmacéutico y al menos una entidad química aquí descrita.

[0020] Se proporciona también el uso, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de proliferación celular, de al menos una entidad química aquí descrita.

[0021] Se proporciona también el uso de al menos una entidad química aquí descrita para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno asociado con la actividad de la cinesina CENP-E.

[0022] Tal y como se utilizan en la presente memoria descriptiva, las siguientes palabras y frases tienen en general el significado abajo indicado, salvo en la medida en que el contexto en que se utilizan indique lo contrario. Las siguientes abreviaturas y términos tienen el significado indicado en todo el documento:

[0023] Tal y como se utilizan aquí, cuando cualquier variable aparece más de una vez en una fórmula química, su definición en

cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso.

[0024] Las siguientes abreviaturas y términos tienen el significado indicado en todo el documento:

Ac = acetilo

Boc = t-butiloxicarbonilo

Bu = butilo

c- = ciclo

CBZ = carbobenzoxi = benciloxicarbonilo

DCM = diclorometano = cloruro de metileno = CH_2Cl_2

DCE = dicloroetano

DEAD = dietilazodicarboxilato

DIC = diisopropilcarbodiimida

DIEA = N,N-diisopropiletilamina

DMAP = 4-N,N-dimetilaminopiridina

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetilsulfóxido

Et = etilo

Fmoc = 9-fluorenilmetoxicarbonilo

CG = cromatografía de gases

HATU = hexafluorfosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

HOAc = ácido acético

HOBt = hidroxibenzotriazol

LAH = hidruro de litio y aluminio

Me = metilo

mesil = metansulfonilo

NCS = N-clorosuccinimida

Ph = fenilo

Py = piridina

ta = temperatura ambiente

sat = saturado

s- = secundario

t- = terciario

TES = trietilsililo

TFA = ácido trifluoracético

THF = tetrahidrofurano

TMS = trimetilsililo

tosil = p-toluensulfonilo

[0025] Un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos se utiliza para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ se une a través del átomo de carbono.

[0026] Por "opcional" u "opcionalmente" se indica que el hecho o circunstancia descrito a continuación puede o no tener lugar y que la descripción incluye casos en que el hecho o circunstancia tiene lugar y casos en que no tiene lugar. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" incluye tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" tal y como se definen más abajo. Todos los expertos en el tema comprenderán, respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o pautas de sustitución que sean estéricamente poco factibles, sintéticamente imposibles y/o inherentemente inestables.

[0027] "Alquilo" comprende cadenas rectas y cadenas ramificadas con el número indicado de átomos de carbono, generalmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 1 a 8

átomos de carbono, tal como 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo C_1-C_6 alquilo comprende alquilos de cadena recta y ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, ter-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo y similares. Alquileno es otro subconjunto de alquilo, referente a los mismos residuos que el alquilo, pero con dos puntos de unión. Los grupos alquileno suelen tener de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo 2 a 8 átomos de carbono, tales como de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, C_0 alquileno indica un enlace covalente y C_1 alquileno es un grupo metileno. Cuando se cita un residuo alquilo con un número concreto de carbonos, se pretenden abarcar todos los isómeros geométricos que tienen dicho número de carbonos; así, por ejemplo, "butilo" pretende incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere a los grupos alquilo que tienen uno a cuatro carbonos.

[0028] "Cicloalquilo" indica un grupo anular de hidrocarburo saturado que tiene el número indicado de átomos de carbono, generalmente de 3 a 7 átomos de carbono en anillo. Ejemplos de grupos de cicloalquilo incluyen el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo así como grupos de anillos saturados puenteados o enjaulados como el norbornano.

[0029] Por "alcoxi" se designa un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi,

isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, ter-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi y similares. Los grupos alcoxi suelen tener de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere a los grupos alcoxi que tienen uno a cuatro carbonos.

[0030] "Acilo" se refiere a los grupos (alquil)-C(O)-; (cicloalquil)-C(O)-; (aril)-C(O)-; (heteroaril)-C(O)-; y (heterocicloalquil)-C(O)-, donde el grupo está unido a la estructura matriz a través de la funcionalidad de carbonilo y donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como aquí se describe. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, con el carbono del grupo ceto incluido en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo un grupo acilo C_2 es un grupo acetilo con la fórmula $CH_3(C=O)-$.

[0031] Por "alcoxicarbonilo" se designa un grupo éster con la fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a través del carbono carbonilo donde el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Así, un grupo C_1-C_6 alcoxicarbonilo es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un enlace carbonilo.

[0032] Por "amino" se designa el grupo $-NH_2$.

[0033] El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo $-CONR^bR^c$, donde

R^b se elige entre H, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente

sustituido; y

R^c se elige de hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c tomados conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido, que incluye opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre O, N y S en el anillo de heterocicloalquilo;

donde cada grupo sustituido se sustituye independientemente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquil-, heteroaril-C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, -OC_1-C_4 alquilo, -OC_1-C_4 alquilfenilo, -C_1-C_4 alquil-OH, -OC_1-C_4 haloalquilo, halo, -OH, -NH_2, -C_1-C_4 alquil-NH_2, -N(C_1-C_4 alquilo)(C_1-C_4 alquilo), -NH(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquilo)(C_1-C_4 alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente del heteroarilo), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 alquilo, -CON(C_1-C_4 alquilo)(C_1-C_4 alquilo), -CONH(C_1-C_4 alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C_1-C_4 alquilo)C(O)(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquilo)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4 alquilo, -C(O)C_1-C_4 fenilo, -C(O)C_1-C_4 haloalquilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -SO_2(C_1-C_4 alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2(C_1-C_4 haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alquilo), -SO_2NH(fenilo), -NHSO_2(C_1-C_4 alquilo), -NHSO_2(fenilo) y -NHSO_2(C_1-C_4 haloalquilo).

[0034] "Arilo" comprende:

anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, por ejemplo el benceno;

sistemas de anillos bicíclicos donde un anillo como mínimo es carbocíclico y aromático, por ejemplo el naftaleno, el indano y el tetralino; y

sistemas de anillos tricíclicos donde un anillo como mínimo es carbocíclico y aromático, por ejemplo el fluoreno.

Por ejemplo, los arilos incluyen anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros fusionados a un anillo heterocicloalquílico de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos entre N, O y S. Para dichos sistemas de anillos bicíclicos fusionados donde sólo uno de los anillos es un anillo carbocíclico aromático, el punto de unión puede estar en el anillo carbocíclico aromático o en el anillo heterocicloalquílico. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados bencénicos sustituidos que poseen valencias libres en los átomos del anillo se denominan radicales fenilénicos sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono que tiene la valencia libre se denominan añadiendo "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, p. ej., un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Los arilos, no obstante, no comprenden ni se solapan en modo alguno con los heteroarilos, definidos por separado más abajo. Por consiguiente,

si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo aromático heterocicloalquílico, el sistema anular resultante es un heteroarilo, no un arilo, como se define aquí.

[0035] El término "ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo.

[0036] El término "aralquilo" se refiere a un residuo en el que la mitad de un grupo arilo se une a la estructura matriz a través de un residuo alquilo. Entre los ejemplos se cuentan bencilo-, fenetilo-, fenilvinilo-, fenilalilo y similares.

[0037] El término "heteroaralquilo" se refiere a un residuo en el que la mitad de un grupo heteroarilo se une a la estructura matriz a través de un residuo alquilo. Entre los ejemplos se cuentan furanilmetilo-, piridinilmetilo-, pirimidiniletilo y similares.

[0038] El término "halo" incluye los grupos fluór, cloro, bromo y yodo y el término "halógeno" incluye el flúor, cloro, bromo y yodo.

[0039] "Haloalquilo" indica un alquilo como se ha definido más arriba que tiene el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de halógeno, hasta el número máximo de átomos de halógeno permitido. Ejemplos de haloalquilo incluyen, sin limitación, trifluormetilo, difluormetilo, 2-fluoretilo y penta-fluoretilo.

[0040] "Heteroarilo" comprende:

anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo de 1 a 4 o, en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O y S, siendo los restantes átomos del anillo carbono; y

anillos heterocicloalquílicos bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo de 1 a 4 o, en ciertas realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O y S, siendo los restantes átomos del anillo carbono y donde un heteroátomo como mínimo está presente en un anillo aromático.

Por ejemplo, los heteroarilos incluyen un anillo aromático heterocicloalquílico de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo cicloalquílico de 5 a 7 miembros. Para dichos sistemas de anillos heteroarílicos bicíclicos fusionados donde solamente uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en el anillo heteroaromático o en el anillo cicloalquílico. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarílico es superior a 1, estos heteroátomos no están adyacentes entre sí. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarílico no es superior a 2. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es superior a 1. Entre los ejemplos de grupos heteroarílicos se incluyen, sin limitación, (numerados a partir de la posición de unión a la que se ha asignado prioridad 1), el 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina. Los radicales bivalentes

derivados de radicales de heteroarílicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" por eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo que tiene la valencia libre se denominan añadiendo "-ideno" al nombre del correspondiente radical univalente, p. ej., un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Los heteroarilos no abarcan ni se solapan con los arilos como se han definido más arriba.

[0041] En el término "heteroaralquilo", heteroarilo y alquilo son como aquí se definen y el punto de unión está en el grupo alquilo. Este término comprende, sin limitación, el piridilmetilo, tiofenilmetilo y (pirrolil)1-etilo.

[0042] Un "grupo" o "átomo saliente" es cualquier grupo o átomo que, en condiciones de reacción, se escinde del material de partida, promoviendo así la reacción en un punto especificado. Ejemplos oportunos de dichos grupos, si no se indica lo contrario, son los átomos de halógenos y los grupos mesiloxi, p-nitrobencensulfoniloxi y tosiloxi.

[0043] "Opcional" u "opcionalmente" significa que el hecho o circunstancia descrito a continuación puede o no tener lugar y que la descripción incluye casos en que el citado hecho o circunstancia tiene lugar y casos en que no tiene lugar. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" comprende "alquilo" y "alquilo sustituido" tal y como aquí se definen. Todos los expertos en el tema comprenderán, respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que dichos grupos no pretenden introducir ninguna sustitución o modelos de sustitución que sean estéricamente poco factibles y/o sintéticamente imposibles y/o

inherentemente inestables.

[0044] "Grupo protector" tiene el significado convencionalmente asociado con él en la síntesis orgánica, esto es, un grupo que bloquea de forma selectiva uno o más puntos reactivos en un compuesto multifuncional de modo que se pueda llevar a cabo selectivamente una reacción química en otro punto reactivo desprotegido y tal que el grupo pueda eliminarse fácilmente una vez completada la reacción selectiva. Se presenta una serie de grupos protectores, por ejemplo, en T.H. Greene y P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos protectores en la síntesis orgánica), tercera edición, John Wiley & Sons, Nueva York (1999), que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Por ejemplo, una forma de hidroxilo protegido es aquélla donde por lo menos uno de los grupos hidroxilo presentes en un compuesto está protegido con un grupo protector de hidroxilos. Igualmente, las aminas y otros grupos reactivos pueden ser protegidos de modo similar.

[0045] Por "heterocicloalquilo" se designa un anillo alifático único, generalmente con 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene como mínimo 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos independientemente seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los citados heteroátomos. Entre los grupos heterocicloalquílicos oportunos se incluyen, por ejemplo (numerados a partir de la posición de unión a la que se ha asignado prioridad 1), el 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperdilo y 2,5-piperzinilo. Se

contemplan también los grupos morfolinílicos, incluidos el 2-morfolinilo y el 3-morfolinilo (numerados donde se asigna al oxígeno la prioridad 1).

[0046] Del modo aquí utilizado, "modulación" se refiere a un cambio de la actividad de la CENP-E como respuesta directa o indirecta a la presencia de al menos una entidad química aquí descrita, con respecto a la actividad de la CENP-E en ausencia de la entidad química. El cambio puede ser un aumento de la actividad o una disminución de la actividad y puede deberse a la interacción directa de la entidad química con la CENP-E o deberse a la interacción del compuesto con uno o más factores adicionales que a su vez afectan a la actividad de la CEMP-E.

[0047] El término "sulfanilo" incluye los grupos: -S-((C$_1$-C$_6$)alquilo opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido). Por consiguiente, los sulfanilos incluyen el grupo C$_1$-C$_6$ alquilsulfanilo.

[0048] El término "sulfinilo" incluye los grupos: -S(O)-H, -S(O)-((C$_1$-C$_6$)alquilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

[0049] El término "sulfonilo" incluye los grupos: -S(O$_2$)-H, -S(O$_2$)-((C$_1$-C$_6$)alquilo opcionalmente sustituido), -S(O$_2$)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O$_2$)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O$_2$)-(heterocicloalquilo opcionalmente

sustituido), -S(O_2)-(alcoxi opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(ariloxi opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(heteroariloxi opcionalmente sustituido), -S(O_2)-(heterocicliloxi opcionalmente sustituido); y -S(O_2)-(amino opcionalmente sustituido).

[0050] El término "sustituido", tal y como se utiliza aquí, significa que uno cualquiera o más hidrógenos del átomo o grupo designado se sustituye con una selección del grupo indicado, siempre que no se supere la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (esto es, =O) entonces se sustituyen 2 hidrógenos del átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solamente si dichas combinaciones dan lugar a compuestos estables o a intermedios de síntesis útiles. Un compuesto estable o una estructura estable quiere decir un compuesto suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción y posterior formulación como un agente que tenga al menos utilidad práctica. Si no se indica lo contrario, los sustituyentes se denominan en la estructura central. Por ejemplo, debe entenderse que cuando se cita el (cicloalquil)alquilo como posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura central es la fracción alquilo.

[0051] Los términos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo "sustituido", si no se define expresamente lo contrario, se refieren respectivamente a un alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente independientemente

elegido entre:

$-R^a$, $-OR^b$, -O(alquilo (C_1-C_2))O- (p. ej., metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina se sustituyen con un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se elige entre alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se elige entre H, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

donde cada grupo opcionalmente sustituido queda sin sustituir o se sustituye independientemente con uno o más, tales como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_4), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1-C_4)-, heteroarilalquilo (C_1-C_4), C_1-C_4 haloalquilo-, -OC_1-C_4 alquilo, -OC_1-C_4 alquilfenilo, -C_1-C_4 alquil-OH, -OC_1-C_4 haloalquilo, halo, -OH, $-NH_2$, -C_1-C_4 alquil-NH_2, -N(C_1-C_4 alquilo)(C_1-C_4 alquilo), -NH(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquilo)(C_1-C_4 alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente del heteroarilo), $-CO_2H$, -C(O)OC_1-C_4 alquilo, -CON(C_1-C_4 alquilo)(C_1-C_4 alquilo), -CONH(C_1-C_4 alquilo), $-CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alquilo),

-NHC(O)(fenilo), -N(C_1-C_4 alquilo)C(O)(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquilo)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4 alquilo, -C(O)C_1-C_4 fenilo, -C(O)C_1-C_4 haloalquilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -SO_2(C_1-C_4 alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2(C_1-C_4 haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alquilo), -SO_2NH(fenilo), -NHSO_2(C_1-C_4 alquilo), -NHSO_2(fenilo) y -NHSO_2(C_1-C_4 haloalquilo).

[0052] El término "acilo sustituido" se refiere a los grupos (alquilo sustituido)-C(O)-; (cicloalquilo sustituido)-C(O)-; (arilo sustituido)-C(O)-; (heteroarilo sustituido)-C(O)-; y (heterocicloalquilo sustituido)-C(O)-, donde el grupo está unido a la estructura matriz a través de la funcionalidad de carbonilo y donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos se refieren respectivamente a un alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) átomos de hidrógeno están sustituidos por un sustituyente elegido independientemente entre:

-R^a, -OR^b, -O(C_1-C_2 alquilo)O- (p. ej., metilendioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina se sustituyen con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -$OCOR^b$, -OCO_2R^a, -$OCONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -$NR^cCO_2R^a$, -$NR^cCONR^bR^c$, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^bR^c$ y -$NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se elige entre C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se elige entre H, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido,

arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se elige entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido;

donde cada grupo opcionalmente sustituido queda sin sustituir o se sustituye independientemente con uno o más, tales como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_4), arilo, heteroarilo, arilalquilo (C_1-C_4)-, heteroarilalquilo (C_1-C_4)-, C_1-C_4 haloalquilo-, -OC_1-C_4 alquilo, -OC_1-C_4 alquilfenilo, -alquilo (C_1-C_4)-OH, -OC_1-C_4 haloalquilo, halo, -OH, $-NH_2$, -C_1-C_4 alquil-NH_2, -N(C_1-C_4 alquilo)(C_1-C_4 alquilo), -NH(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquilo)(C_1-C_4 alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente del heteroarilo), $-CO_2H$, -C(O)OC_1-C_4 alquilo, -CON(C_1-C_4 alquilo)(C_1-C_4 alquilo), -CONH(C_1-C_4 alquilo), $-CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C_1-C_4 alquilo)C(O)(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquilo)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4 alquilo, -C(O)C_1-C_4 fenilo, -C(O)C_1-C_4 haloalquilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -SO_2(C_1-C_4 alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2(C_1-C_4 haloalquilo), $-SO_2NH_2$, -SO_2NH(C_1-C_4 alquilo), -SO_2NH(fenilo), -NHSO_2(C_1-C_4 alquilo), -NHSO_2(fenilo) y -NHSO_2(C_1-C_4 haloalquilo).

[0053] El término "alcoxi sustituido" se refiere a un alcoxi donde el constituyente alquilo está sustituido (esto es, -O-(alquilo sustituido)) donde "alquilo sustituido" se refiere a un alquilo donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3)

átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente independientemente elegido entre:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2$ alquilo$)O-$ (p. ej., metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina se sustituyen con un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se elige entre alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se elige entre H, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

donde cada grupo opcionalmente sustituido queda sin sustituir o se sustituye independientemente con uno o más, tales como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente seleccionados entre alquilo (C_1-C_4), arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquilo-, heteroaril-C_1-C_4 alquilo-, C_1-C_4 haloalquilo-, $-OC_1-C_4$ alquilo, $-OC_1-C_4$ alquilfenilo, $-C_1-C_4$ alquilo-OH, $-OC_1-C_4$ haloalquilo, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1-C_4$ alquil-NH_2, $-N(C_1-C_4$ alquilo$)(C_1-C_4$ alquil$)$, $-NH(C_1-C_4$ alquilo$)$, $-N(C_1-C_4$ alquilo$)(C_1-C_4$ alquilfenilo$)$, $-NH(C_1-C_4$ alquilfenilo$)$, ciano, nitro, oxo (como sustituyente del heteroarilo), $-CO_2H$, $-C(O)OC_1-C_4$ alquilo, $-CON(C_1-C_4$ alquilo$)(C_1-C_4$ alquilo$)$,

-CONH(C_1-C_4 alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C_1-C_4 alquilo)C(O)(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquilo)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4 alquilo, -C(O)C_1-C_4 fenilo, -C(O)C_1-C_4 haloalquilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -SO_2(C_1-C_4 alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2(C_1-C_4 haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alquilo), -SO_2NH(fenilo), -$NHSO_2$(C_1-C_4 alquilo), -$NHSO_2$(fenilo) y -$NHSO_2$(C_1-C_4 haloalquilo). En algunas realizaciones, un grupo alcoxi sustituido es "polialcoxi" u -O-(alquileno opcionalmente sustituido)-(alcoxi opcionalmente sustituido) e incluye grupos tales como -$OCH_2CH_2OCH_3$ y residuos de éteres de glicol tales como el polietilenglicol y -O$(CH_2CH_2O)_xCH_3$, donde x es un entero de 2-20, tal como 2-10 y por ejemplo 2-5. Otro grupo alcoxi sustituido es el hidroxialcoxi o -$OCH_2(CH_2)_yOH$, donde y es un entero de 1-10, tal como 1-4.

[0054] El término "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)-O-C(O)- donde el grupo está unido a la estructura matriz a través de la funcionalidad de carbonilo y donde sustituido se refiere a un alquilo donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente independientemente elegido entre:

-R^a, -OR^b, -O(C_1-C_2 alquilo)O- (p. ej., metilendioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina se sustituyen con un grupo alquilo inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -$OCOR^b$, -OCO_2R^a, -$OCONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -$NR^cCO_2R^a$, -$NR^cCONR^bR^c$, -CO_2R^b, -$CONR^bR^c$, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^bR^c$ y -$NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se elige entre alquilo (C_1-C_6) opcionalmente

sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se elige entre H, alquilo (C_1-C_6) opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se elige entre hidrógeno y alquilo (C_1-C_4) opcionalmente sustituido;

donde cada grupo opcionalmente sustituido queda sin sustituir o se sustituye independientemente con uno o más, tales como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente seleccionados entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4 alquilo-, heteroaril-C_1-C_4 alquilo-, C_1-C_4 haloalquilo-, -OC_1-C_4 alquilo, -OC_1-C_4 alquilfenilo, -C_1-C_4 alquilo-OH, -OC_1-C_4 haloalquilo, halo, -OH, -NH_2, -C_1-C_4 alquil-NH_2, -N(C_1-C_4 alquilo)(C_1-C_4 alquilo), -NH(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquilo)(C_1-C_4 alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente del heteroarilo), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4 alquilo, -CON(C_1-C_4 alquilo)(C_1-C_4 alquilo), -CONH(C_1-C_4 alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4 alquilo), -NHC(O)(fenilo), -N(C_1-C_4 alquilo)C(O)(C_1-C_4 alquilo), -N(C_1-C_4 alquilo)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4 alquilo, -C(O)C_1-C_4 fenilo, -C(O)C_1-C_4 haloalquilo, -OC(O)C_1-C_4 alquilo, -SO_2(C_1-C_4 alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2(C_1-C_4 haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH(C_1-C_4 alquilo), -SO_2NH(fenilo), -NHSO_2(C_1-C_4 alquilo), -NHSO_2(fenilo) y -NHSO_2(C_1-C_4 haloalquilo).

[0055] El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR^d o -NR^dR^d donde cada R^d se elige independientemente entre: alquilo

opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo, sulfinilo y sulfonilo, donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos se refieren respectivamente al alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo donde uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo hasta 3) átomos de hidrógeno están sustituidos por un sustituyente elegido entre:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2$ alquilo$)O-$ (p. ej., metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina donde uno o más de los hidrógenos de la guanidina se sustituyen con un grupo alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halo, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se elige entre C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se elige entre H, C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se elige entre hidrógeno y C_1-C_4 alquilo opcionalmente sustituido;

donde cada grupo opcionalmente sustituido queda sin sustituir o se sustituye independientemente con uno o más, tales como uno, dos o tres, sustituyentes independientemente seleccionados entre C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo,

arilalquilo(C_1-C_4)-, heteroarilalquilo(C_1-C_4)-, haloalquilo (C_1-C_4)-, -O-alquilo (C_1-C_4), -O-alquil(C_1-C_4)-fenilo, alquilo(C_1-C_4)-OH, -O-haloalquilo(C_1-C_4), halo, -OH, $-NH_2$, alquilo (C_1-C_4)-NH_2, -N(alquilo(C_1-C_4))(alquilo(C_1-C_4)), -NH(alquilo(C_1-C_4)),-N(alquilo(C_1-C_4))(alquil(C_1-C_4)fenilo), -NH(alquilo(C_1-C_4)fenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente del heteroarilo), $-CO_2H$, -C(O)O-alquilo(C_1-C_4), -CON(alquilo(C_1-C_4))(alquilo(C_1-C_4)), -CONH(alquilo(C_1-C_4)), $-CONH_2$, -NHC(O)(alquilo(C_1-C_4)), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo(C_1-C_4))C(O)(alquilo(C_1-C_4)), ---N(alquilo(C_1-C_4))C(O)(fenilo), -C(O)alquilo(C_1-C_4), -C(O)fenilo(C_1-C_4), -C(O)haloalquilo(C_1-C_4), -OC(O) alquilo(C_1-C_4), $-SO_2$(alquilo(C_1-C_4)), $-SO_2$(fenilo), $-SO_2$(haloalquilo(C_1-C_4)), -SO_2NH_2, $-SO_2NH$(alquilo (C_1-C_4)), $-SO_2NH$(fenilo), -$NHSO_2$(alquilo(C_1-C_4)), $-NHSO_2$(fenilo) y $-NHSO_2$(haloalquilo(C_1-C_4)); y

donde el acilo, alcoxicarbonilo, sulfinilo y sulfonilo opcionalmente sustituidos son como aquí se define.

[0056] El término "amino sustituido" se refiere también al grupo $-NR^eR^f$ donde R^e y R^f, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclo no aromático de 5 a 7 miembros que contiene nitrógeno, opcionalmente sustituido, que incluye opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[0057] Los compuestos de Fórmula I-XIII incluyen, sin limitación, isómeros ópticos de compuestos de Fórmula I-XIII, racematos y otras mezclas de los mismos. En tales situaciones,

los enantiómeros únicos o diastereómeros, esto es, formas ópticamente activas, pueden obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede llevarse a cabo, por ejemplo, por métodos convencionales tales como la cristalización en presencia de un agente resolutivo o por cromatografía, utilizando, por ejemplo, una columna quiral de cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Además, los compuestos de Fórmula I-XIII incluyen formas Z- y E- (o formas *cis*- y *trans*-) de compuestos con dobles enlaces de carbono-carbono. Donde los compuestos de Fórmula I-XIII existen en varias formas tautoméricas, las entidades químicas de la presente invención incluyen todas las formas tautoméricas del compuesto. Los compuestos de Fórmula I-XIII incluyen también formas cristalinas tales como polimorfos y clatratos.

[0058] Las entidades químicas de la presente invención incluyen, sin limitación, los compuestos de Fórmula I-XIII y todas las formas aceptables en términos farmacéuticos de los mismos. Las formas aceptables en términos farmacéuticos de los compuestos aquí enumerados incluyen sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos aceptables en términos farmacéuticos. En ciertas realizaciones, los compuestos aquí descritos se encuentran en forma de sales aceptables en términos farmacéuticos. Por tanto, los términos "entidad química" y "entidades químicas" comprenden también las sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos aceptables en términos farmacéuticos.

[0059] "Sales aceptables en términos farmacéuticos" incluye,

sin limitación, las sales con ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; así como las sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metansulfonato, p-toluensulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanoato tal como acetato, HOOC-$(CH_2)_n$-COOH donde n es 0-4, y sales similares. De modo similar, los cationes aceptables en términos farmacéuticos incluyen, sin limitación, el sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

[0060] Además, si el compuesto de Fórmula I-XIII se obtiene como una sal de adición ácida, la base libre puede obtenerse alcalinizando una solución de la sal ácida. Inversamente, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición aceptable en términos farmacéuticos, disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con los procedimientos convencionales para la preparación de sales de adición ácida a partir de compuestos básicos. Los expertos en el tema reconocerán diversas metodologías de síntesis que se pueden utilizar para preparar sales de adición no tóxicas aceptables en términos farmacéuticos.

[0061] Como se ha indicado más arriba, los profármacos se incluyen también en el ámbito de las entidades químicas, por ejemplo derivados estéricos o amídicos de los compuestos de Fórmula I-XIII. El término "profármaco" incluye cualquier compuesto que se convierte en un compuesto de Fórmula I-XIII

cuando se administra a un paciente, esto es, tras el procesamiento metabólico del profármaco. Entre los ejemplos de profármacos se incluyen, sin limitación, el acetato, formiato y benzoato y derivados similares de los grupos funcionales (tales como los grupos alcohol o amina) de los compuestos de Fórmula I-XIII. En algunas realizaciones, el profármaco es un éster de fosfato. Se presenta un análisis exhaustivo acerca de los profármacos en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems (Profármacos como novedosos sistemas de administración), Vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design (Portadores biorreversibles en el diseño de fármacos), American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, y en Design of Prodrugs (El diseño de profármacos), ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, cada uno de los cuales se incorpora aquí por referencia.

[0062] El término "solvato" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un disolvente y un compuesto. Los solvatos adecuados son solvatos aceptables en términos farmacéuticos, tales como los hidratos, incluyendo monohidratos y hemihidratos.

[0063] El término "quelato" se refiere a la entidad química formada por la coordinación de un compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos.

[0064] El término "complejo no covalente" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un compuesto y otra molécula donde no se forma un enlace covalente entre el compuesto

y la molécula. Por ejemplo, se puede producir complejación a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamadas enlaces iónicos).

[0065] El término "agente activo" se utiliza para designar una entidad química que tiene actividad biológica. En ciertas realizaciones, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un terapéutico anticancerígeno.

[0066] El término "antimitótico" se refiere a un fármaco para inhibir o prevenir la mitosis, por ejemplo provocando la interrupción de la metafase. Algunos fármacos antitumorales bloquean la proliferación y se consideran antimitóticos.

[0067] El término "cantidad terapéuticamente efectiva" de una entidad química de esta invención significa una cantidad efectiva, cuando se administra a un paciente humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como el mejoramiento de los síntomas, el retraso de la evolución de la enfermedad o la prevención de la enfermedad, esto es, una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una cantidad suficiente para reducir los síntomas de una enfermedad sensible a la inhibición de la CENP-E. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para reducir los síntomas del cáncer. En algunas realizaciones una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para reducir el número de células cancerosas detectables en un organismo, para retrasar de forma detectable o para interrumpir

el crecimiento de un tumor canceroso. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente efectiva es una cantidad suficiente para reducir el tamaño de un tumor canceroso.

[0068] El término "inhibición" indica una reducción significativa de la actividad basal de una actividad o proceso biológico. La "inhibición de la actividad de la CENP-E" se refiere a una reducción de la actividad de la CENP-E como respuesta directa o indirecta a la presencia de una de las entidades químicas aquí descritas al menos, con respecto a la actividad de la CENP-E en ausencia de al menos una entidad químicao. La disminución de la actividad puede deberse a la interacción directa de la entidad química con la CENP-E o deberse a la interacción de la(s) entidad(es) química(s) aquí descrita(s) con uno o más factores adicionales que a su vez afectan a la actividad de la CENP-E. Por ejemplo, la presencia de la(s) entidad(es) química(s) puede reducir la actividad de la CENP-E uniéndose directamente a la CENP-E, provocando (directa o indirectamente) que otro factor reduzca la actividad de la CENP-E o reduciendo (directa o indirectamente) la cantidad de CENP-E presente en la célula o en el organismo.

[0069] Una "enfermedad sensible a la inhibición de la CENP-E" es una enfermedad en la cual la inhibición de la CENP-E proporciona un beneficio terapéutico tal como una mejoría de los síntomas, una reducción de la evolución de la enfermedad, la prevención o el retraso del inicio de la enfermedad o la inhibición de la actividad aberrante de ciertos tipos celulares.

[0070] "Tratamiento" o "tratar" significa cualquier

tratamiento de una enfermedad en un paciente, con inclusión de:

a) la prevención de la enfermedad, esto es, no permitir que se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad;

b) inhibir la enfermedad;

c) retrasar o interrumpir el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o

d) aliviar la enfermedad, esto es, provocar la regresión de los síntomas clínicos.

[0071] "Paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimentación. Los métodos de la invención pueden ser útiles tanto en terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero; en algunas realizaciones el paciente es humano; y en algunas realizaciones el paciente se elige entre gatos y perros.

[0072] La presente invención está dirigida a una clase de entidades químicas novedosas que son inhibidoras de una o más de las cinesinas mitóticas. Según algunas realizaciones, las entidades químicas aquí descritas inhiben la cinesina mitótica CENP-E, en particular la CENP-E humana. La CENP-E es un motor de microtúbulos dirigido al extremo positivo que es esencial para conseguir la alineación cromosómica en metafase. La CENP-E se acumula durante la interfase y se degrada después de la conclusión de la mitosis. La microinyección de un anticuerpo dirigido contra la CENP-E o la sobrexpresión de un mutante negativo dominante de la CENP-E provoca la interrupción mitótica

con los cromosomas prometafásicos dispersos en un huso bipolar. El dominio de cola de la CENP-E media la localización a los cinetocoros e interacciona también con la cinasa de punto de control mitótico hBubR1. La CENP-E se asocia también con formas activas de la MAP cinasa. Se ha registrado la clonación de la CENP-E humana (Yen, et al., Nature, 359(6395):536-9 (1992)). En Thrower, et al., EMBO J., 14:918-26 (1995) se trató acerca de la CENP-E humana nativa parcialmente purificada. Además, el estudio registró que la CENP-E era un motor de microtúbulos dirigido al extremo negativo. Wood, et al., Cell, 91:357-66 (1997) presentan la CENP-E de Xenopus expresada en E. coli y que la XCENP-E tiene movilidad como motor dirigido al extremo positivo in vitro. CENP-E Véase Publicación de la PCT n.° WO 99/13061, que se incorpora aquí por referencia.

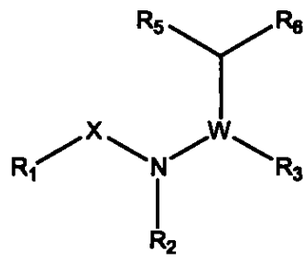
[0073] En algunas realizaciones, las entidades químicas inhiben la cinesina mitótica CENP-E, al tiempo que modulan una o más de las cinesinas mitóticas humanas seleccionadas del HSET (véase Patente de los EE.UU. n.° 6.361.993, que se incorpora aquí por referencia); MCAK (véase Patente de los EE.UU. n.° 6.331.424, que se incorpora aquí por referencia); RabK-6 (véase Patente de los EE.UU. n.° 6.544.766, que se incorpora aquí por referencia); Kif4 (véase Patente de los EE.UU. n.° 6.440.684, que se incorpora aquí por referencia); MKLP1 (véase Patente de los EE.UU. n.° 6.448.025, que se incorpora aquí por referencia); Kif15 (véase Patente de los EE.UU. n.° 6.355.466, que se incorpora aquí por referencia); Kid (véase Patente de los EE.UU. n.° 6.387.644, que se incorpora aquí por referencia); Mpp1, CMKrp, KinI-3 (véase

Patente de los EE.UU. n.° 6.461.855, que se incorpora aquí por referencia); Kip3a (véase Publicación de la PCT n.° WO 01/96593, que se incorpora aquí por referencia); Kip3d (véase Patente de los EE.UU. n.° 6.492.151, que se incorpora aquí por referencia); y KSP (véase Patente de los EE.UU. n.° 6.617.115, que se incorpora aquí por referencia).

[0074] Los métodos para inhibir una cinesina mitótica comprenden el contacto con un inhibidor de la invención con una o más cinesinas mitóticas, particularmente una cinasina humana; o fragmentos y variantes de las mismas. La inhibición puede ser de la actividad hidrolítica del ATP por parte de la cinesina mitótica y/o de la actividad de formación del huso mitótico, de forma que los husos mitóticos se ven alterados.

[0075] La presente invención proporciona inhibidores de una o más cinesinas mitóticas, en particular, de una o más cinesinas mitóticas humanas, para el tratamiento de trastornos asociados con la proliferación celular. Las composiciones de las entidades químicas y los métodos aquí descritos pueden diferir en su selectividad y se utilizan para tratar enfermedades de proliferación celular, con inclusión de, sin limitación, cáncer, hiperplasias, reestenosis, hipertrofia cardíaca, trastornos inmunológicos, trastornos fúngicos e inflamación.

[0076] De acuerdo con lo expuestp, la presente invención proporciona al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula I



Fórmula I

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, aceptables en términos farmacéuticos, donde

R_1 es un arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

X es -CO o $-SO_2-$;

R_2 es hidrógeno o un alquilo inferior opcionalmente sustituido;

W es $--CR_4-$, $-CH_2CR_4-$ o N;

R_3 es $-CO-R_7$, hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido, ciano, sulfonilo opcionalmente sustituido o un arilo opcionalmente sustituido;

R_4 es hidrógeno o un alquilo opcionalmente sustituido;

R_5 es hidrógeno, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido; o un alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_6 es hidrógeno, un alquilo opcionalmente sustituido, un alcoxi opcionalmente sustituido, un ariloxi opcionalmente sustituido, un heteroariloxi opcionalmente sustituido, un alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, un aminocarbonilo- opcionalmente sustituido, un arilo

opcionalmente sustituido, un heteroarilo opcionalmente sustituido, un heterociclilo opcionalmente sustituido o un aralquilo opcionalmente sustituido; y

R_7 es un alquilo inferior opcionalmente sustituido, un arilo opcionalmente sustituido, un hidroxilo, un amino opcionalmente sustituido, un aralcoxi opcionalmente sustituido o un alcoxi opcionalmente sustituido;

con la condición que si W es N, entonces R_5 no es hidroxilo ni amino opcionalmente sustituido y R_6 no es alcoxi opcionalmente sustituido, aralcoxi opcionalmente sustituido, heteroaralcoxi opcionalmente sustituido ni amino opcionalmente sustituido.

[0077] En algunas realizaciones, R_1 es un arilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_1 es un fenilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_1 es un fenilo sustituido con uno, dos o tres grupos independientemente seleccionados entre un heterociclo opcionalmente sustituido, un alquilo opcionalmente sustituido, sulfonilo, halo, amino opcionalmente sustituido, sulfanilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, hetereoariloxi opcionalmente sustituido; acilo, hidroxilo, nitro, ciano, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_1 es 3-halo-4-isopropoxi-fenilo o 3-ciano-4-isopropoxi-fenilo.

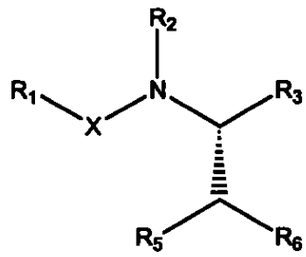
[0078] En algunas realizaciones, R_2 es hidrógeno.

[0079] En algunas realizaciones, X is -CO-.

[0080] En algunas realizaciones, W es --CR_4- y R_4 es

hidrógeno.

[0081] En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos poseen un centro potencialmente quiral, por ejemplo cuando W es $--CR_4-$. La invención contempla el uso de enantiómeros puros y mezclas de enantiómeros, con inclusión de mezclas racémicas, aunque generalmente se preferirá el uso de un enantiómero sustancialmente ópticamente puro. El término "sustancialmente ópticamente puro" o "enantioméricamente puro" significa que tiene al menos alrededor del 95% del enantiómero descrito sin ninguna impureza aislada superior a alrededor del 1% y en particular, al menos alrededor del 97,5% de exceso enantiomérico. En algunas realizaciones, el centro estereogénico en W es como se indica a continuación:



[0082] En algunas realizaciones, R_3 es $-CO-R_7$; hidrógeno; un alquilo inferior opcionalmente sustituido; ciano; sulfonilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; o heterociclilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_3 es alquilo inferior opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_3 es alquilo inferior opcionalmente sustituido con un hidroxilo o fosfato éster del mismo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un alquilo inferior, alquilo inferior opcionalmente sustituido con un grupo amino

opcionalmente sustituido, o alquilo inferior opcionalmente sustituido con CO-R_8 donde R_8 es hidroxilo o amino opcionalmente sustituido.

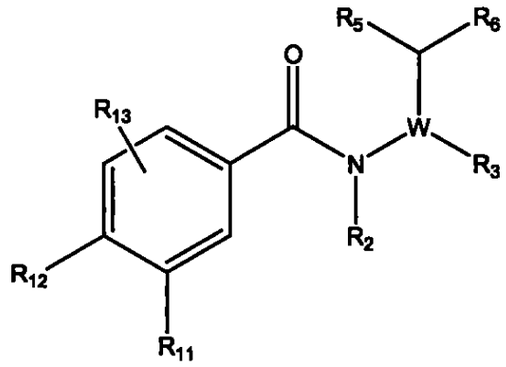
[0083] En algunas realizaciones, R_5 es hidrógeno, hidroxilo o alquilo inferior opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_5 es hidrógeno.

[0084] En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos poseen un centro potencialmente quiral, cuando R_5 no es hidrógeno. La invención contempla el uso de enantiómeros puros y mezclas de enantiómeros, con inclusión de mezclas racémicas, aunque generalmente se preferirá el uso de un enantiómero sustancialmente ópticamente puro. El término "sustancialmente ópticamente puro" o "enantioméricamente puro" significa que tiene al menos alrededor del 95% del enantiómero descrito sin ninguna impureza aislada superior a alrededor del 1% y en particular, al menos alrededor del 97,5% de exceso enantiomérico.

[0085] En algunas realizaciones, R_6 es un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o alquilo opcionalmente sustituido (tal como donde el grupo alquilo es sustituido con un grupo amino opcionalmente sustituido o donde el grupo alquilo es un cicloalquilo opcionalmente sustituido). En algunas realizaciones, R_6 es fenilo sustituido con uno o dos de los siguientes sustituyentes: heteroarilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aralcoxi, halo, hidroximetilo-, hidroxi, ciano, alcoxi, fenilo, fenoxi, metilendioxi, etilendioxi, sulfonilo, aminocarbonilo, carboxi, alcoxicarbonilo,

nitro, heteroaralcoxi, aralcoxi y heterociclilo opcionalmente sustituido.

[0086] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula II



(Fórmula II)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, donde R_2, R_3, R_5, R_6 y W son tal como se ha descrito para los compuestos de la Fórmula I y donde

R_{11} es heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, nitro, ciano, hidrógeno, sulfonilo o halo;

R_{12} es hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, sulfanilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroariloxi opcionalmente sustituido; y

R_{13} es hidrógeno, acilo, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido-, carboxialquilo-, aminocarbonilo-, arilo

opcionalmente sustituido o heteroarilo- opcionalmente sustituido.

[0087] En algunas realizaciones, R_{11} es hidrógeno, ciano, nitro o halo. En algunas realizaciones, R_{11} es cloro o ciano.

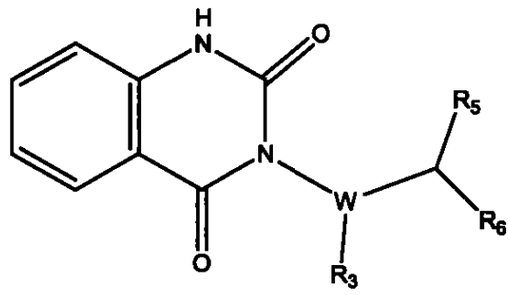
[0088] En algunas realizaciones, R_{12} es alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido o amino- opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R_{12} se elige de isopropoxi, isopropilamino, trifluoroisopropiloxi, ciclobutiloxi y ciclo propiloxi. En algunas realizaciones, R_{12} es alcoxi inferior (tal como propoxi) o 2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi. En algunas realizaciones, R_{12} es propoxi o 2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi. En algunas realizaciones, R_{12} no es $-O-(CH_2)_nNH_2$ ni $-O-(CH_2)_4NH(CH_3)$ donde n es 4 o 5.

[0089] En algunas realizaciones R_{11} y R_{12}, tomados conjuntamente, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R_{11} y R_{12}, tomados conjuntamente, forman un anillo metilendioxi o etilendioxi. En algunas realizaciones R_{12} y R_{13}, tomados conjuntamente, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones R_{11} y R_{13}, tomados conjuntamente, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido.

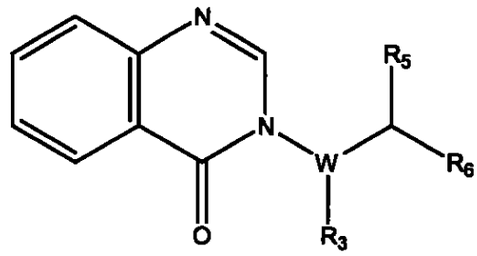
[0090] En algunas realizaciones, R_{13} es hidrógeno.

[0091] En algunas realizaciones, R_2 y R_{13}, tomados conjuntamente, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido, esto es, R_1, X, N y R_2, tomados conjuntamente, forman un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones se forma un

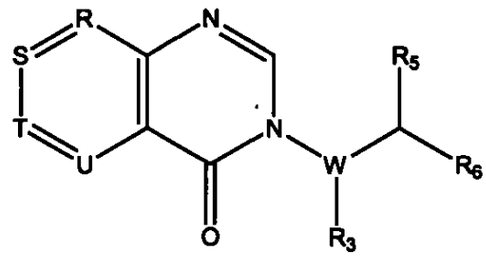
anillo 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilo sustituido, por ejemplo,



donde al anillo de fenilo está opcionalmente sustituido. En otras realizaciones se forma un anillo 4-oxo-4H-quinazolin-3-ilo, por ejemplo,



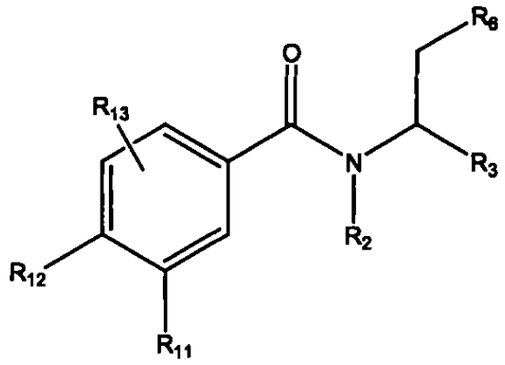
donde al anillo de fenilo está opcionalmente sustituido. En ciertas realizaciones se forma un anillo 4-oxo-4H-piridopirimidin-3-ilo, por ejemplo,



donde uno de R, S, T y U es nitrógeno, siendo los demás -CH y donde el anillo piridinilo está opcionalmente sustituido.

[0092] Se proporciona también al menos una entidad química

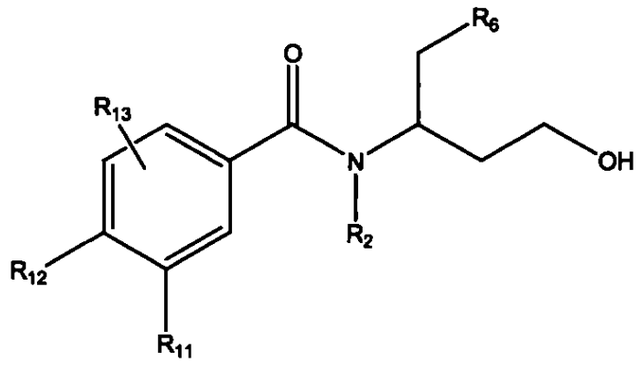
elegida de entre los compuestos de la Fórmula III



(Fórmula III)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, donde R_2, R_3, R_6, R_{11}, R_{12} y R_{13} son tal como se ha descrito para los compuestos de la Fórmula II.

[0093] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula IV

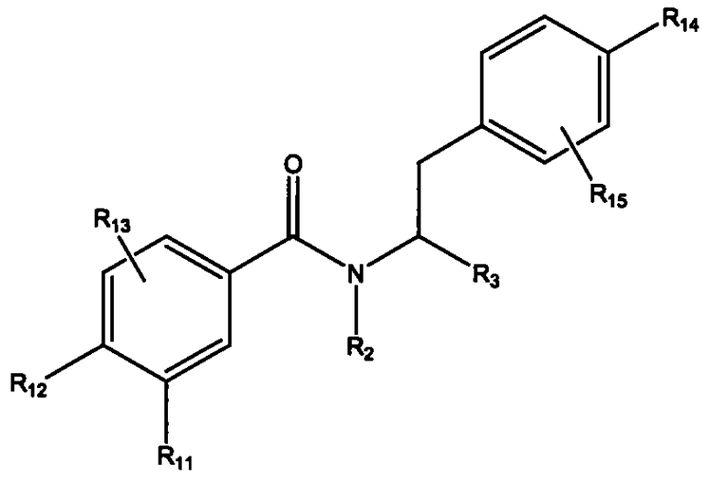


(Fórmula IV)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, donde R_2, R_6, R_{11}, R_{12} y R_{13} son tal como se ha descrito para los compuestos de la Fórmula III.

[0094] Se proporciona también al menos una entidad química

elegida de entre los compuestos de la Fórmula V



(Fórmula V)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, donde R_2, R_3, R_{11}, R_{12} y R_{13} son tal como se ha descrito para los compuestos de la Fórmula III y donde

R_{14} es heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R_{15} se elige entre hidrógeno, halo, hidroxilo y alquilo inferior.

[0095] En algunas realizaciones, R_{14} se elige entre

7,8-dihidro-imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-ilo,

3a,7a-dihidro-1H-benzoimidazol-2-ilo,

imidazo[2,1-b]oxazol-6-ilo,

oxazol-4-ilo,

5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo,

1H-[1,2,4]triazol-3-ilo,

2,3-dihidro-imidazol-4-ilo,

1H-imidazol-2-ilo,

imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, y

1H-imidazol-4-ilo,

cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno, dos o tres grupos elegidos entre alquilo inferior opcionalmente sustituido, halo, acilo, sulfonilo, ciano, nitro, amino opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

[0096] En algunas realizaciones, R_{14} se elige entre

1H-imidazol-2-ilo,

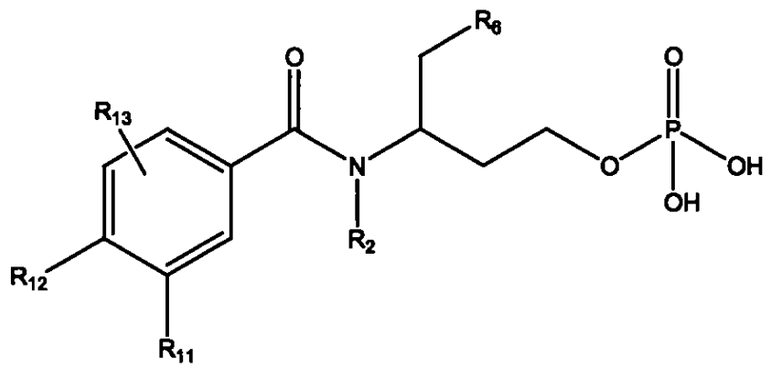
imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo; y

1H-imidazol-4-ilo,

cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos elegidos entre alquilo inferior opcionalmente sustituido, halo y acilo.

[0097] En algunas realizaciones, R_{15} es hidrógeno.

[0098] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula VI

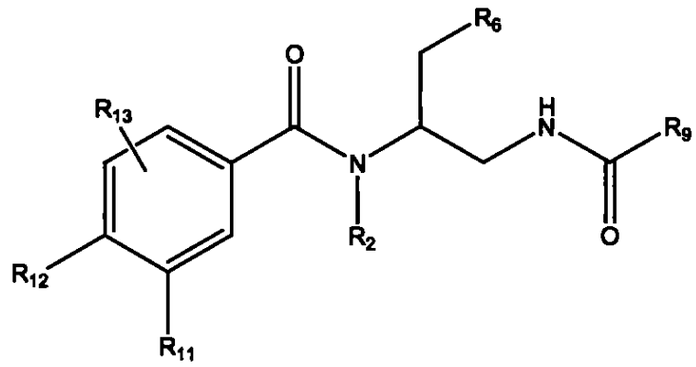


(Fórmula VI)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, donde R_2, R_6, R_{11}, R_{12} y R_{13} son tal como se ha descrito para los compuestos

de la Fórmula III.

[0099] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula VII



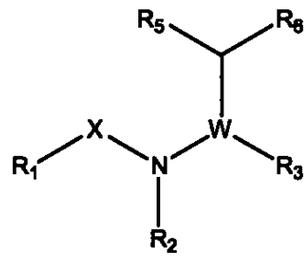
(Fórmula VII)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, donde R_2, R_6, R_{11}, R_{12} y R_{13} son tal como se ha descrito para los compuestos de la Fórmula III y donde

R_9 se elige entre alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido y alquilo inferior opcionalmente sustituido.

[00100] En algunas realizaciones, R_9 es alquilo inferior sustituido con hidroxilo o amino opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R_9 es alquilo inferior sustituido con hidroxilo, amino, N-metilamino o N,N-dimetilamino.

[00101] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula VIII



(Fórmula VIII)

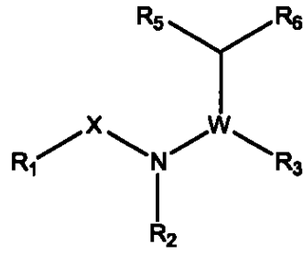
y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

donde R_1, X, W, R_3, R_4, R_6 y R_7 son como se ha definido para los compuestos de la Fórmula I y donde

R_2 y R_5, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales.

[00102] En algunas realizaciones, R_2 tomado conjuntamente con R_5, forma un anillo pirrolidinilo opcionalmente sustituido o un anillo piperidinilo opcionalmente sustituido.

[00103] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula IX



(Fórmula IX)

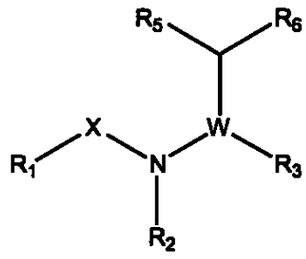
y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

donde R_1, X, W, R_2, R_3, R_4 y R_7 son como se ha definido para los compuestos de la Fórmula I y donde

R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos.

[00104] En algunas realizaciones, R_5 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un 2*H*-[1,2,3]triazol-4-ilo opcionalmente sustituido; un 1*H*-benzoimidazol-2-ilo opcionalmente sustituido; un anillo piperazinilo opcionalmente sustituido; un anillo morfolinilo opcionalmente sustituido; o un anillo 1*H*-imidazol-4-ilo opcionalmente sustituido; un anillo isoxazol-4-ilo opcionalmente sustituido.

[00105] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula X



(Fórmula X)

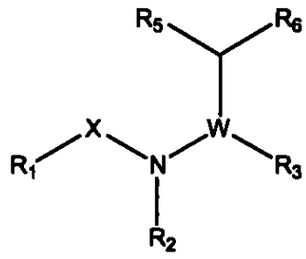
y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, donde R_1, X, W, R_4, R_5, R_6 y R_7 son como se han definido para los compuestos de la Fórmula I y donde

R_2 y R_3, tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido.

[00106] En algunas realizaciones, R_2 y R_3, tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos, forman un

anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones forman un anillo aziridinilo.

[00107] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula XI

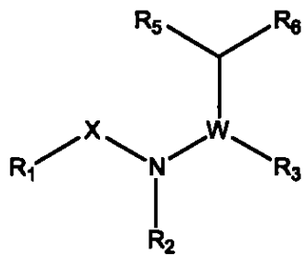


(Fórmula XI)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, donde W, R_3, R_4, R_5, R_6 y R_7 son como se han definido para los compuestos de la Fórmula I y donde

R_1, X, N y R_2, tomados conjuntamente, forman un anillo sustituido de 2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilo, 4-oxo-4H-quinazolin-3-ilo o 4-oxo-4H-piridopirimidin-3-ilo.

[00108] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula XII



(Fórmula XII)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables, donde R_1, W, R_4, R_5, y R_6 son como se han definido para los compuestos de la Fórmula I y donde

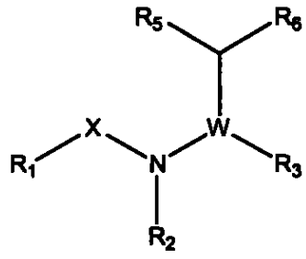
-X-N(R_2)- es -C=N-; y

X tomado conjuntamente con R_3 forma un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido;

en cada caso, siempre que si W es N, entonces R_5 no es hidroxilo ni amino opcionalmente sustituido y R_6 no es alcoxi opcionalmente sustituido, aralcoxi opcionalmente sustituido, heteroaralcoxi opcionalmente sustituido ni amino opcionalmente sustituido.

[00109] En ciertas realizaciones, -X-N(R_2)- es -C=N-; y X tomado conjuntamente con R_3 forma un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido, incluyendo, sin limitación, 3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona; 4,5-dihidro-oxazol; tiazol; imidazol; 3,5-dihidro-imidazol-4-ona; o 3H-pirimidin-4-ona, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

[00110] Se proporciona también al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula XIII



(Fórmula XIII)

y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos, farmacéuticamente aceptables,

donde R_1, X, W, R_2, R_4, R_5 y R_7 son como se ha definido para los compuestos de la Fórmula I y donde

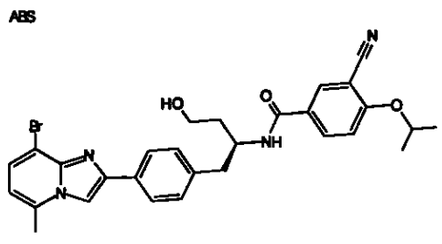
R_3 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un heterociclo de 5-7 miembros opcionalmente sustituido que puede incluir opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales.

[00111] En algunas realizaciones, R_3 y R_6, junto con los átomos a los que están unidos, forman un anillo pirrolidinilo opcionalmente sustituido, un anillo piperidinilo opcionalmente sustituido o un anillo de 1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-ilo opcionalmente sustituido.

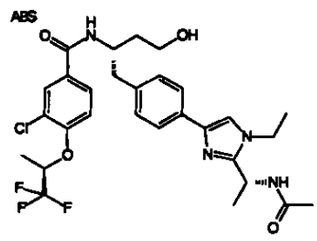
[00112] Se proporciona también al menos una entidad química elegida entre los compuestos enumerados en la Tablas 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, y sales, solvatos, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

[00113] Los compuestos pueden ser denominados y numerados utilizando AutoNom versión 2.1, ChemDraw Ultra 6.0, Cambridgesoft, Cambridge, MA; el algoritmo Struct<=>Name de ChemDraw Ultra 9.0, Cambridgesoft, Cambridge, MA o ISIS-DRAW.

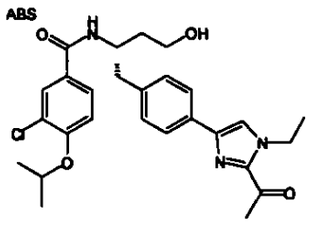
TABLA 1



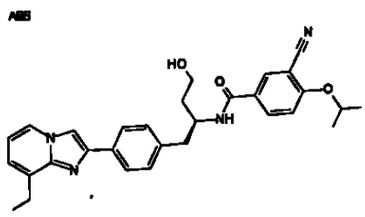
N-{1-[4-(8-bromo-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



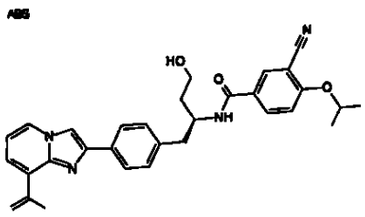
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida



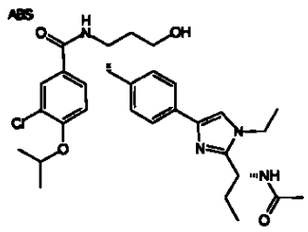
N-(1-{4-[2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(isopropoxi)-benzamida



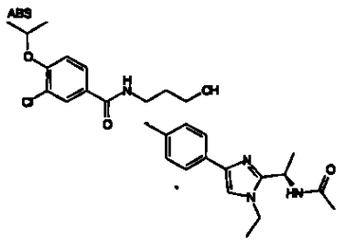
N-{1-[4-(8-etil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



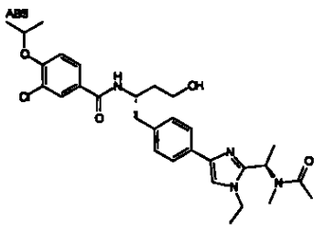
N-{1-[4-(8-isopropenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



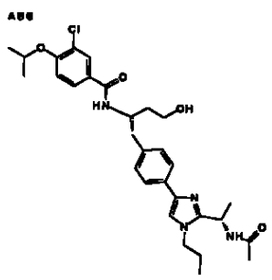
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-propil)-1-etil-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(isopropoxi)-benzamida



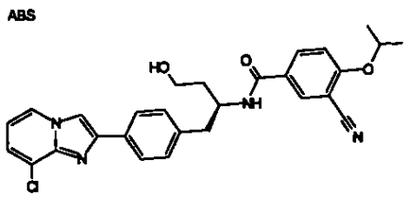
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



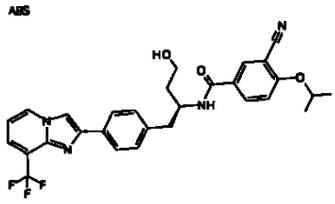
N-[1-(4-{2-[1-(acetil-metil-amino)-etil]-1-etil-1H-imidazol-4-ilo}-bencil)-3-hidroxi-propil]-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida



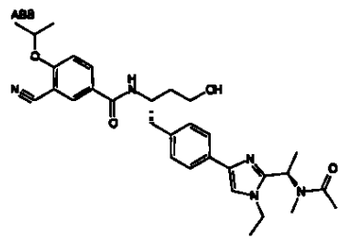
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-propil-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



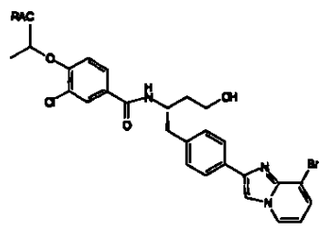
N-{1-[4-(8-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



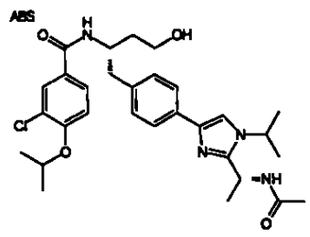
N-{1-[4-(8-trifluormetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-(1-{4-[2-[1-(acetil-metil-amino)-etil]-1-etil-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

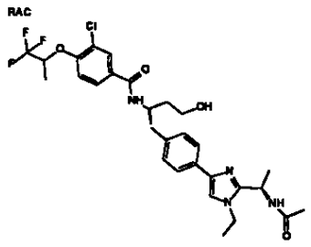


N-{1-[4-(8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

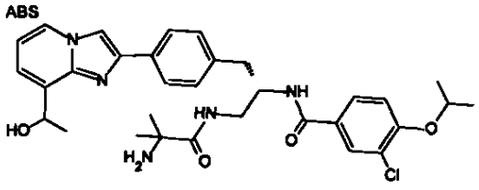


N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-isopropil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-

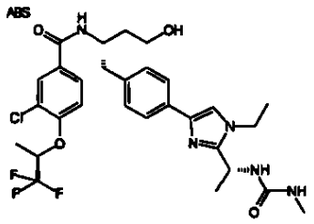
hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida

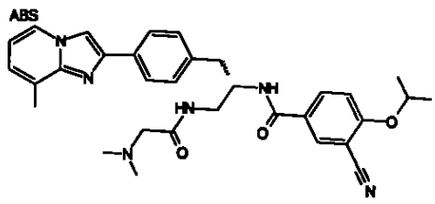


N-(2-(2-amino-2-metil-propionilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

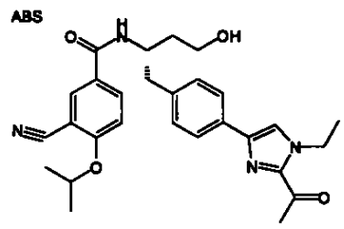


N-(1-{4-[2-[1-(3-metil-ureido)-etil]-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida

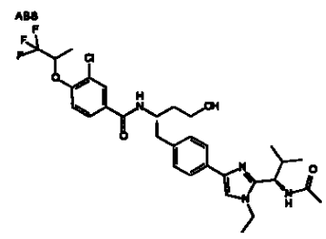
116



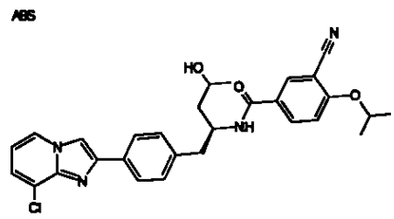
N-(2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-(1-{4-[2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



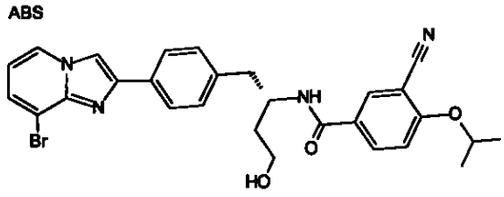
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-2-metil-propil)-1-etil-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



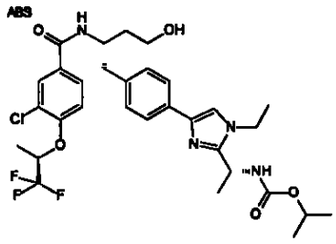
N-{1-[4-(8-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo)-bencil]-3-hidroxi-butil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

119

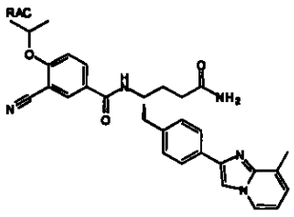
117



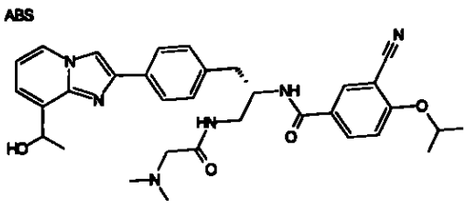
N-{1-[4-(8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-(1-{4-[2-(1-(isopropoxicarbonilamino)-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida



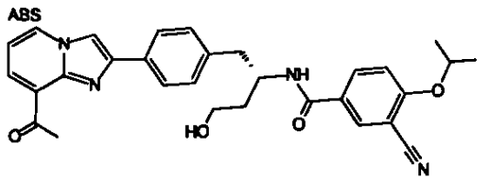
N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-carbamoil-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



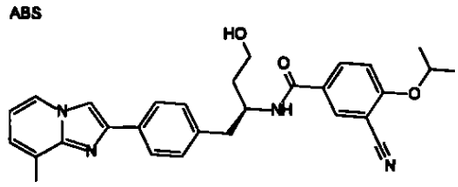
N-(2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

1.20

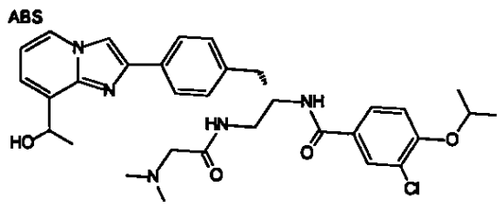
118



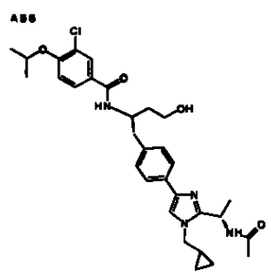
N-{1-[4-(8-acetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



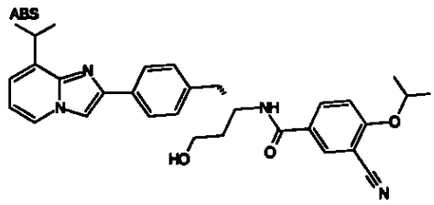
N-(2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



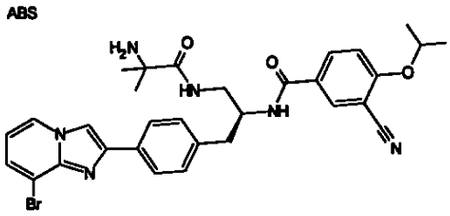
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-ciclopropilmetil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

121

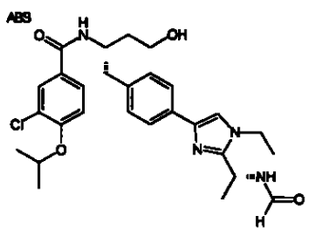
119



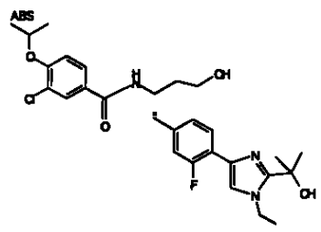
N-{1-[4-(8-isopropil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-(2-(2-amino-2-metil-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

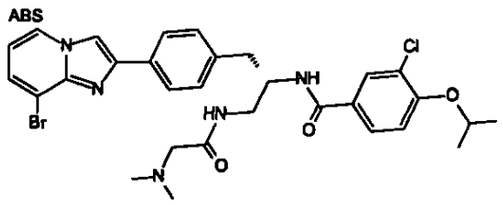


N-(1-{4-[2-(1-formilamino-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

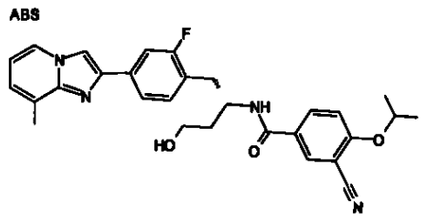


N-(1-{3-fluor-4-[2-(1-metil-1hidroxi-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

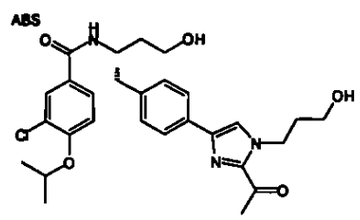
122



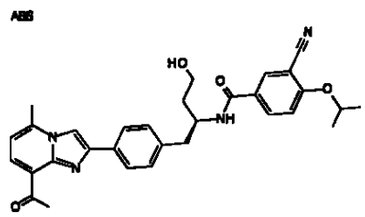
N-(2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



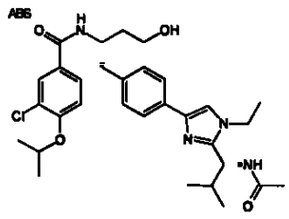
N-{1-[2-fluor-4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



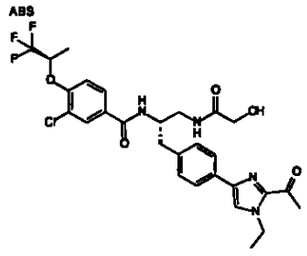
N-(1-{4-[2-acetil-1-(3-hidroxipropil)-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



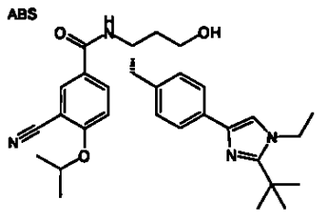
N-{1-[4-(8-acetil-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



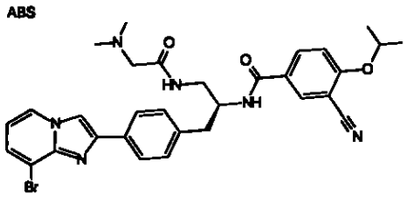
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-2-metil-propil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



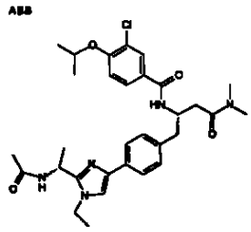
N-[1-[4-(2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-il)-bencil]-2-(2-hidroxi-acetilamino)-etil]-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



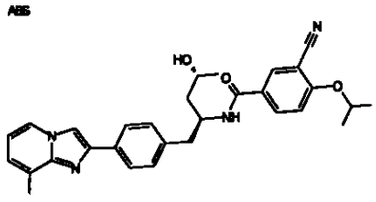
N-(1-{4-[2-*t*-butil-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



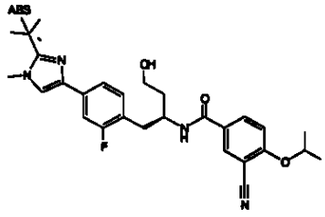
N-(2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



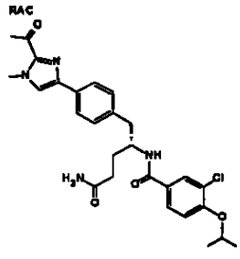
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-2-dimetilcarbamoil-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



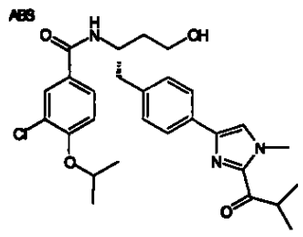
N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-butil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



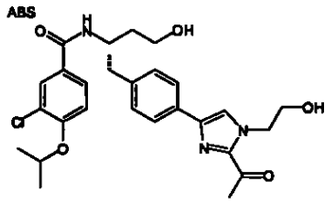
N-(1-{2-fluor-4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



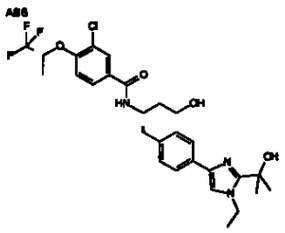
N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-carbamoil-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



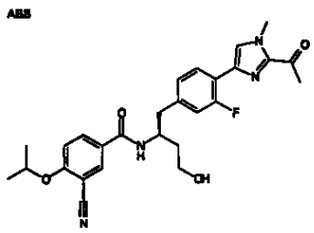
N-(1-{4-[2-isobutiril-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



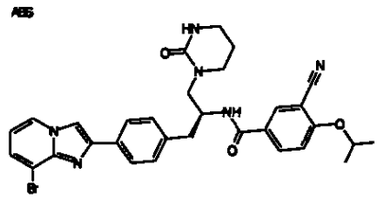
N-(1-{4-[2-acetil-1-(2-hidroxi-etil)-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



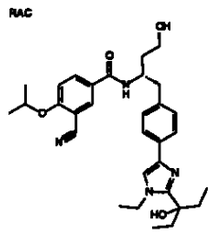
N-(1-{4-[2-(1-metil-1-hidroxi-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



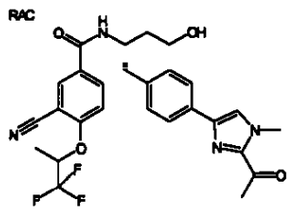
N-(1-{3-fluor-4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



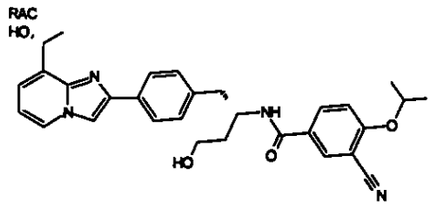
N-[1-[4-(8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-2-(2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



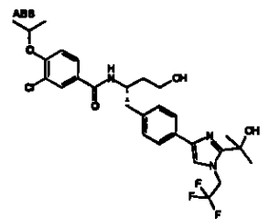
N-(1-{4-[2-(3-hidroxi-pent-3-il)-1-etil-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



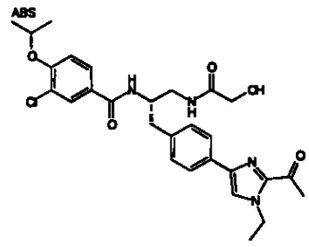
N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



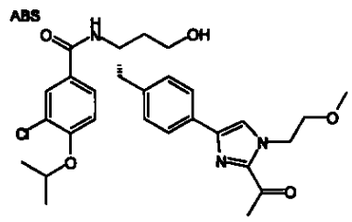
N-{1-[4-(8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



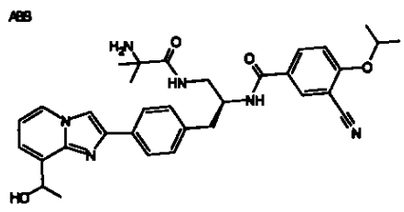
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



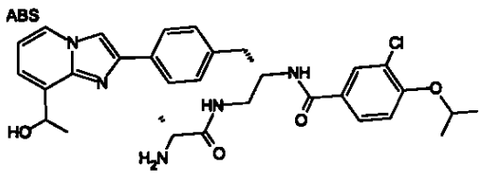
N-[1-[4-(2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-ilo)-bencil]-2-(2-hidroxi-acetilamino)-etil]-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



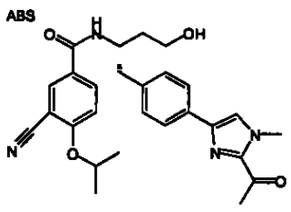
N-(1-{4-[2-acetil-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



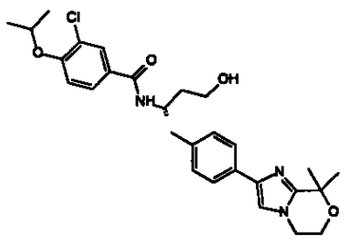
N-(2-(2-amino-2-metil-propionilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



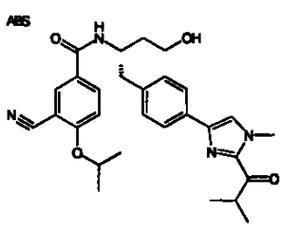
N-(2-(2-amino-propionilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridi-2-ilo-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



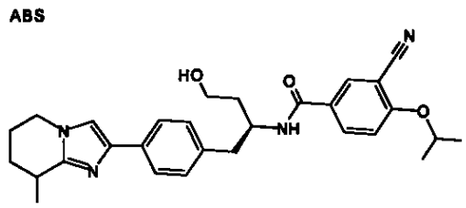
N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



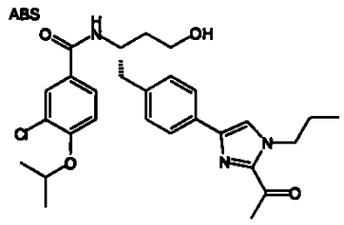
N-(1-{4-(5,5-dimetil-7,8-dihidro-imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-il)-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



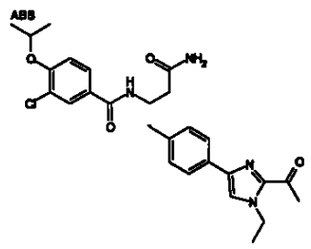
N-(1-{4-[2-isobutiril-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



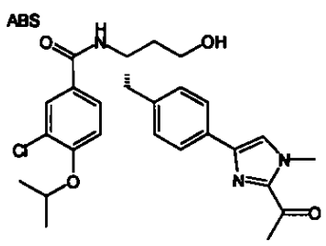
N-(1-{4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



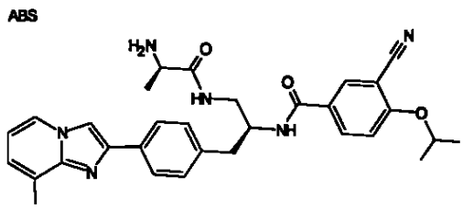
N-(1-{4-[2-acetil-1-propil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-(1-{4-[2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-2-carbamoil-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

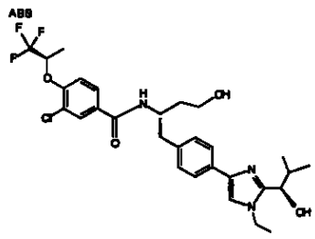


N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

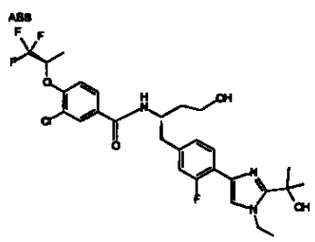


N-(2-(2-amino-propionilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-

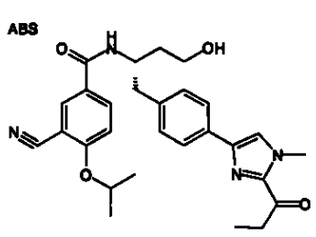
etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



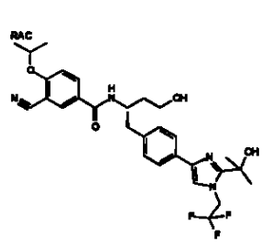
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1-etil-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



N-(1-{3-fluor-4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida

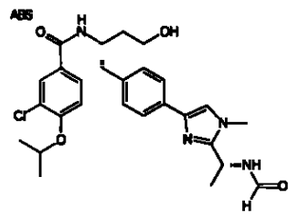


N-(1-{4-[2-propionil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

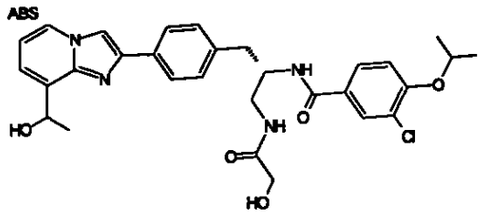


N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-

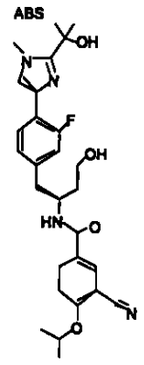
propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



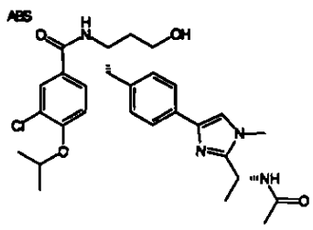
N-(1-{4-[2-(1-formilamin-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-(2-(2-hidroxi-acetilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

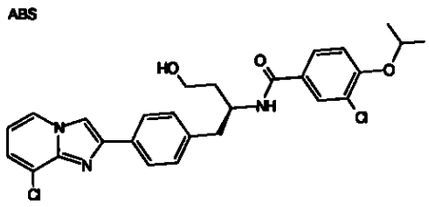


N-(3-fluor-1-{4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

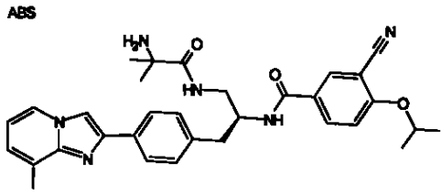


N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-

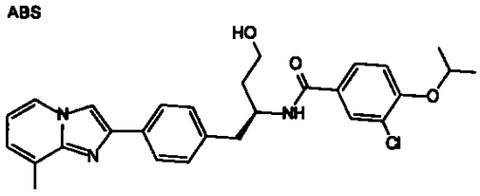
propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



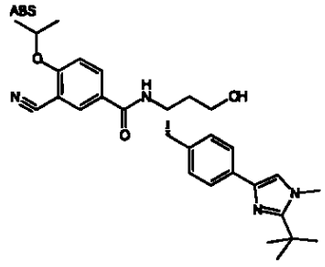
N-{1-[4-(8-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



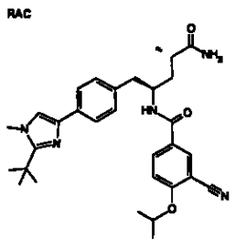
N-(2-(2-amino-2-metil-propionilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



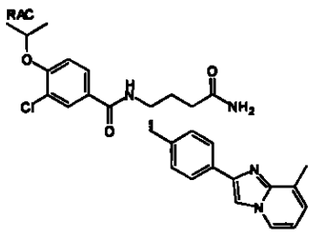
N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



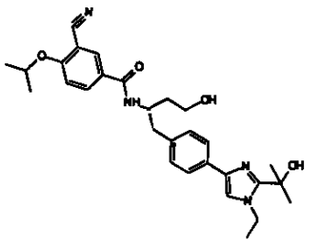
N-(1-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



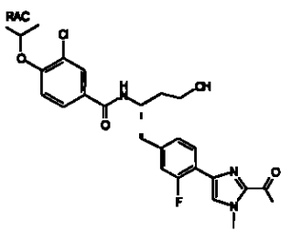
N-(1-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-carbamoil-butil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



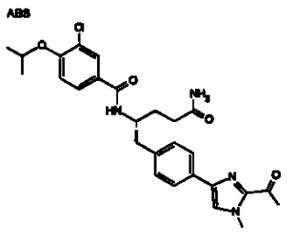
N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-carbamoil-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

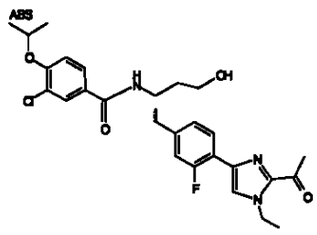


N-(1-{3-fluor-4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

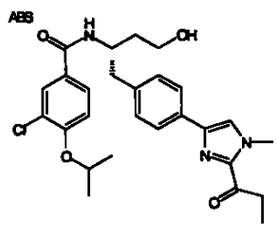


N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-carbamoil-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-

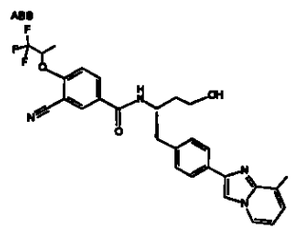
benzamida



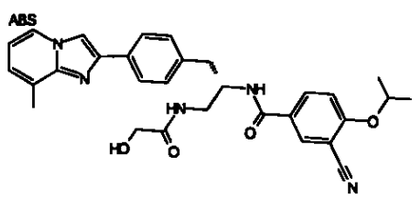
N-(1-{3-fluor-4-[2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



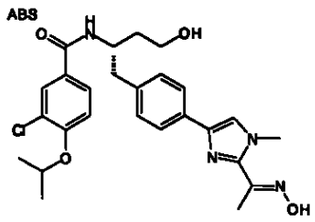
N-(1-{4-[2-propionil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



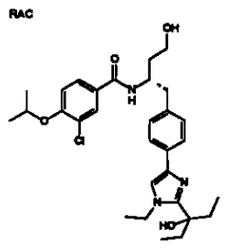
N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida



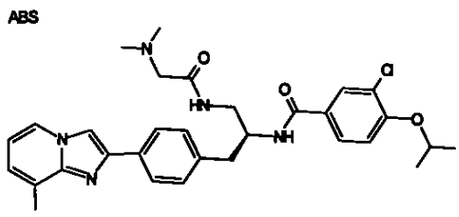
N-(2-(2-hidroxi-acetilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



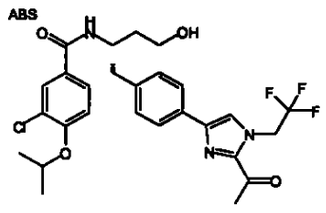
N-(1-{4-[2-(1-hidroxiimino-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



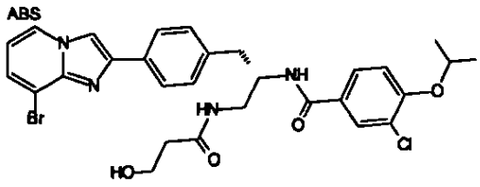
N-(1-{4-[2-(3-hidroxi-pent-3-il)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



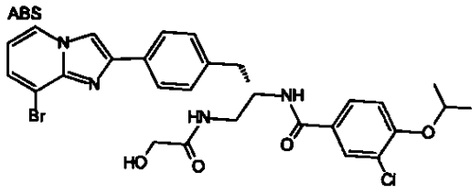
N-(2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piriridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



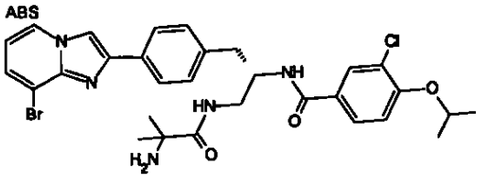
N-(1-{4-[2-acetil-1-(2,2,2-trifluor-etil)-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



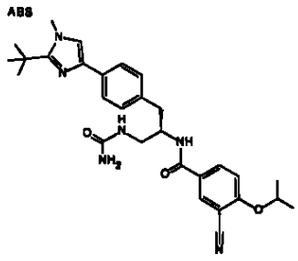
N-(2-(3-hidroxi-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-(2-(2-hidroxi-acetilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

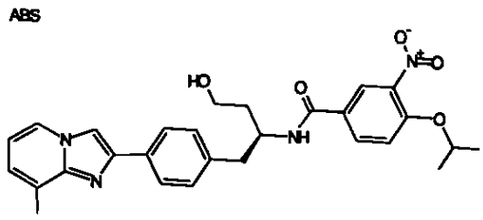


N-(2-(2-amino-2-metil-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

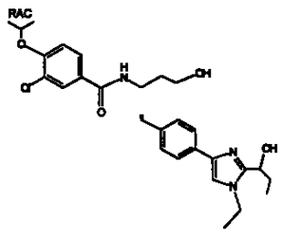


N-[1-[4-(2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-bencil]-2-ureido-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

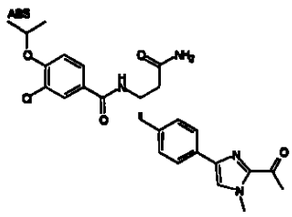
135



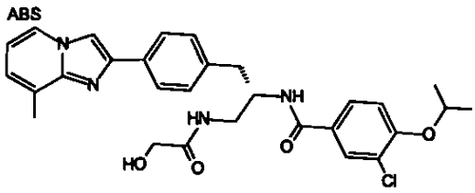
N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-carbamoil-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



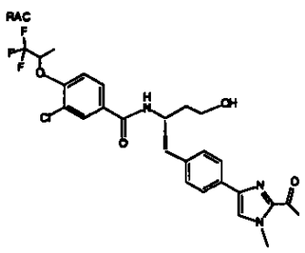
N-(1-{4-[2-(1-hidroxipropil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-2-carbamoil-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-(2-(2-hidroxi-acetilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

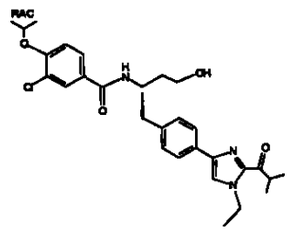


N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-

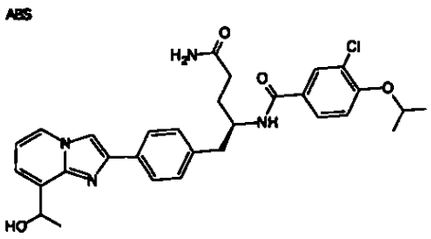
138

etoxi)-benzamida

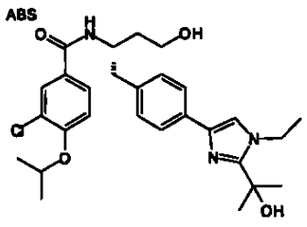
136



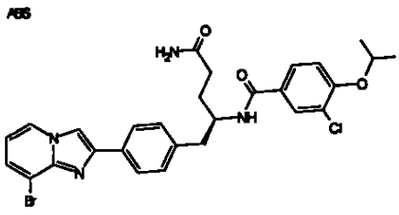
N-(1-{4-[2-isobutiril-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-{1-[4-(8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-carbamoil-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

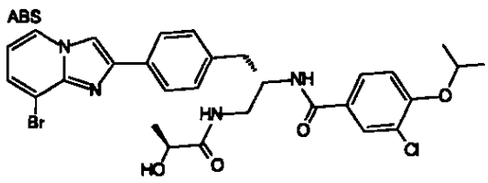


N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

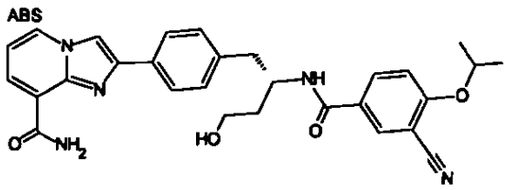


N-{1-[4-(8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-carbamoil-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

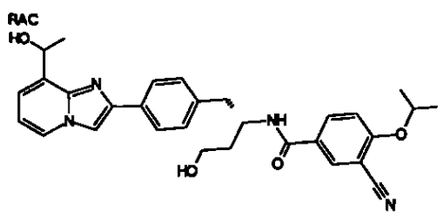
139



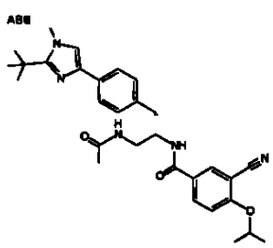
N-(2-(2-hidroxi-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



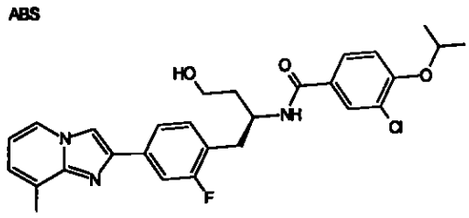
N-{1-[4-(8-(carbamoil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



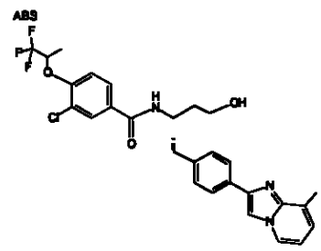
N-{1-[4-(8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



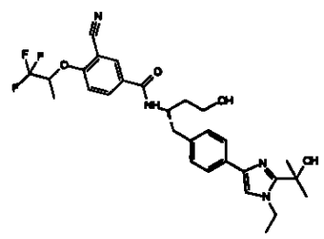
N-[1-[4-(2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-bencil]-2-(acetilamino)-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



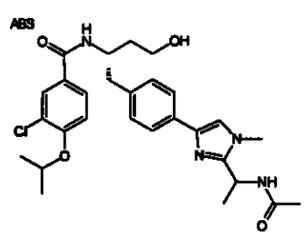
N-{1-[2-fluor-4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



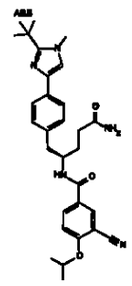
N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



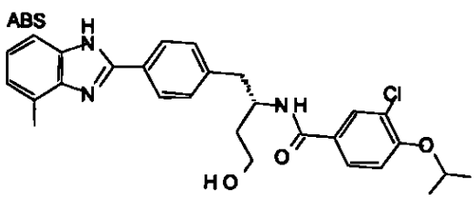
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



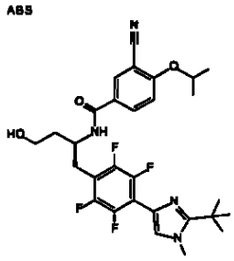
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



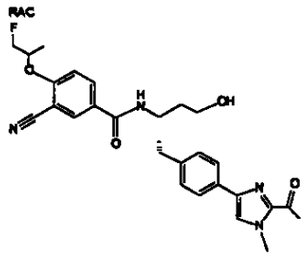
N-(1-{4-[2-*t*-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-carbamoil-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



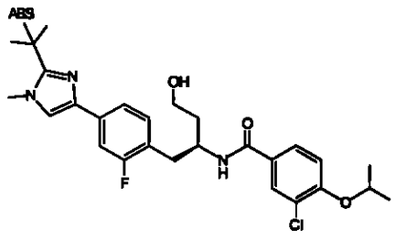
N-{1-[4-(4-metil-3a,7a-dihidro-1H-benzoimidazol-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



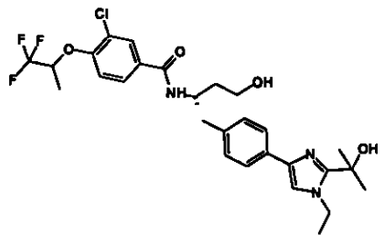
N-(1-{2,3,5,6-tetrafluor-4-[2-*t*-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



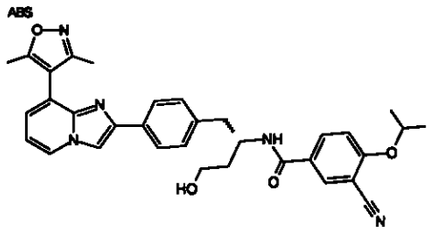
N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-(1-fluor-prop-2-iloxi)-benzamida



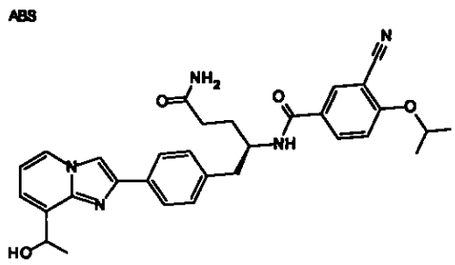
N-(1-{4-[2-*t*-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



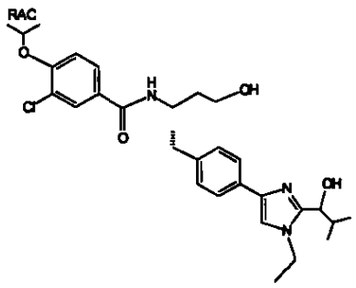
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



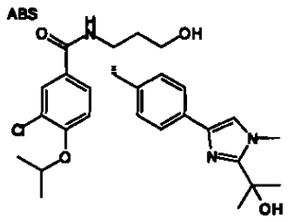
N-{1-[4-(8-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



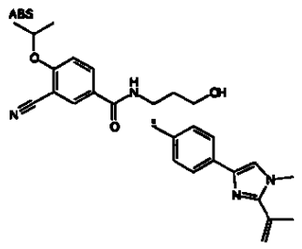
N-{1-[4-(8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-carbamoil-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



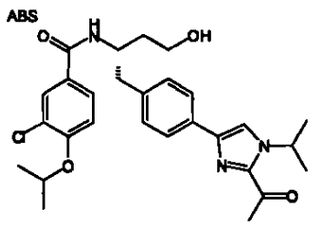
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1-etil-1H-imidazol-4-ilo]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



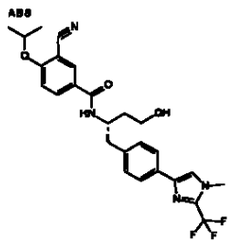
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



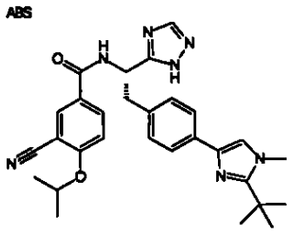
N-(1-{4-[2-isopropenil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



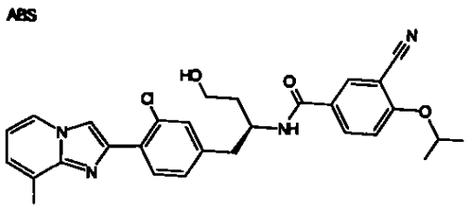
N-(1-{4-[2-acetil-1-isopropil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



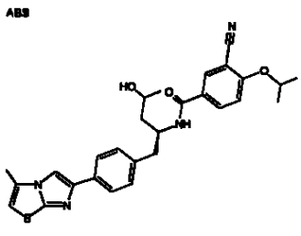
N-(1-{4-[2-trifluormetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-(2-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-fenil}-1-(1H-[1,2,4]triazol-5-il)-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

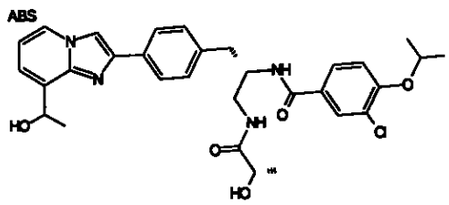


N-{1-[3-cloro-4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

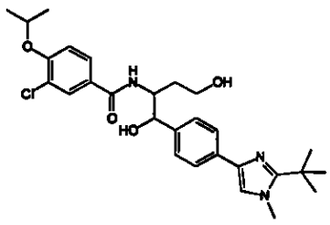


N-{1-[4-(3-metil-imidazo[2,1-b]oxazol-6-il)-bencil]-3-hidroxi-butil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

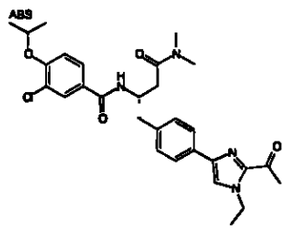
143



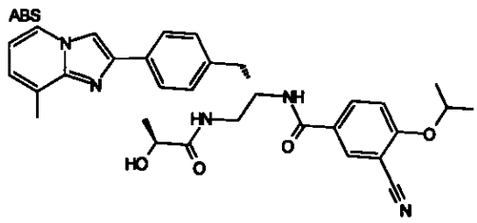
N-(2-(2-hidroxi-propionilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-(1-hidroxi-1-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-fenil}-4-hidroxi-butil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

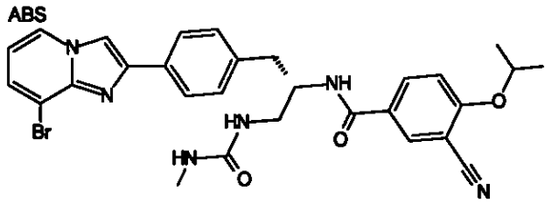


N-(1-{4-[2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-2-(N,N-dimetilcarbamoil)-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

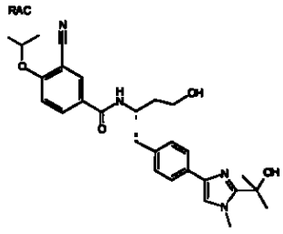


N-(2-(2-hidroxi-propionilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

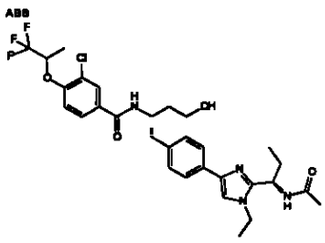
146



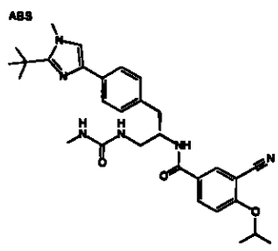
N-[1-[4-(8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-2-(3-metil-ureido)-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



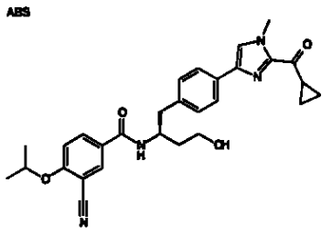
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1metil-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



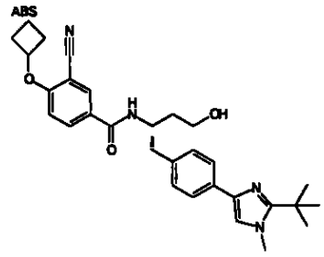
N-(1-{4-[2-[1-(acetilamino)-propil]-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



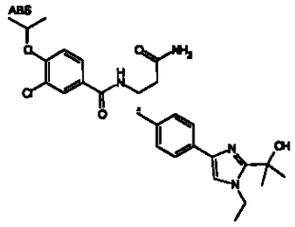
N-[1-[4-(2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-bencil]-2-(3-metil-ureido)-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



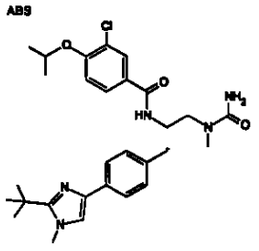
N-(1-{4-[2-(ciclopropilcarbonil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



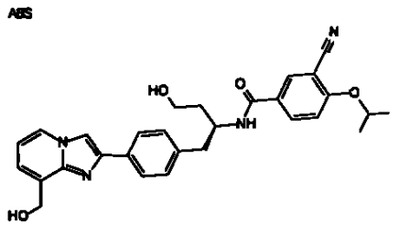
N-(1-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-ciclobutoxi-benzamida



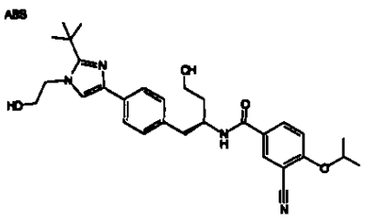
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1metil-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-2-carbamoil-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



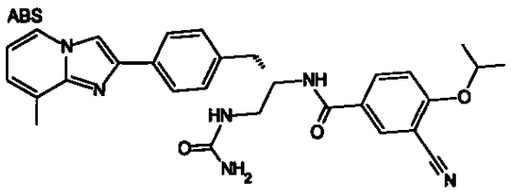
N-[1-[4-(2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-bencil]-2-(1-metil-ureido)-etil]-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



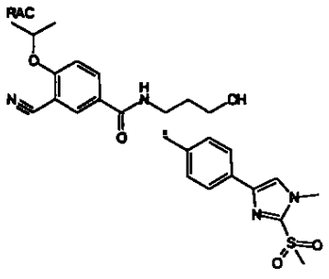
N-{1-[4-(8-hidroximetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



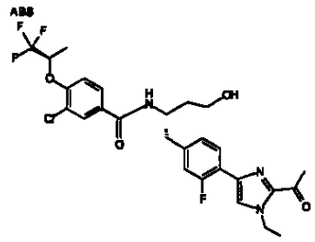
N-(1-{4-[2-t-butil-1-(2-hidroxietil)-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



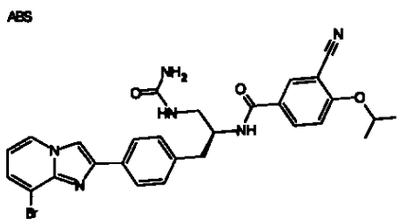
N-[1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-2-ureido-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



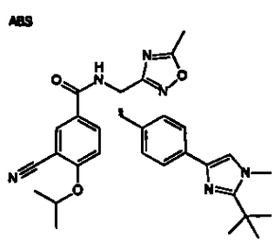
N-(1-{4-[2-(metilsulfonil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



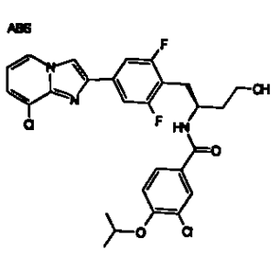
N-(1-{3-fluor-4-[2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



N-[1-[4-(8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-2-ureido-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

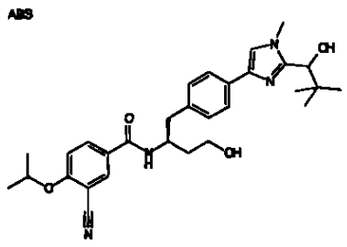


N-(2-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-fenil}-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

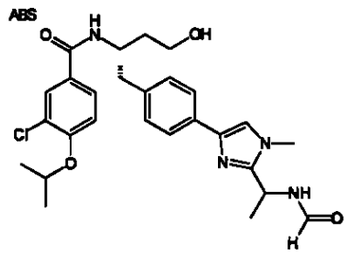


N-{1-[2,6-difluor-4-(8-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

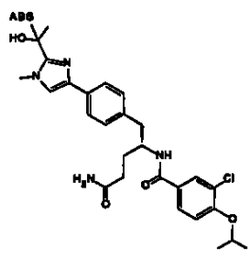
148



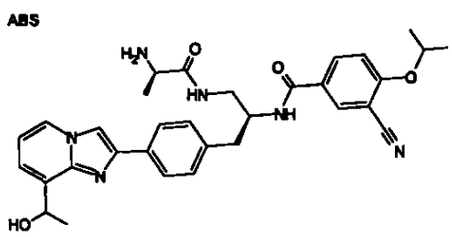
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-(1-{4-[2-(1-formilamino-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

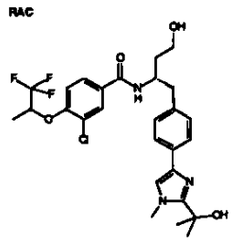


N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1metil-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-carbamoil-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

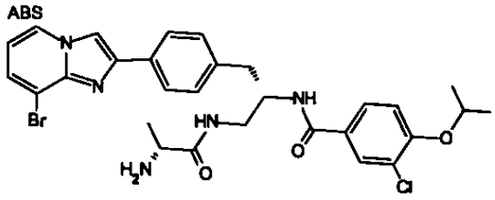


N-(2-(2-amino-propionilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxietil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

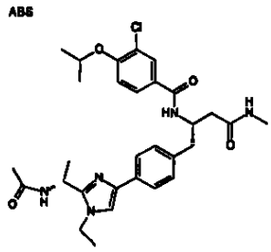
151



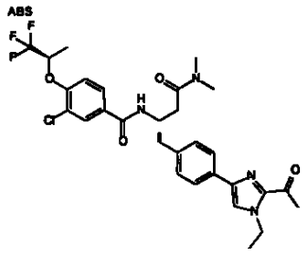
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1metil-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



N-(2-(2-amino-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

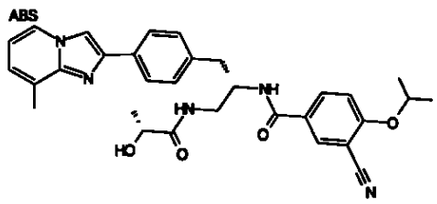


N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-2-metilcarbamoil-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

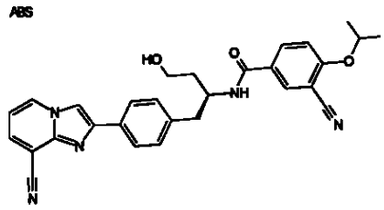


N-(1-{4-[2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-2-dimetilcarbamoil-etil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida

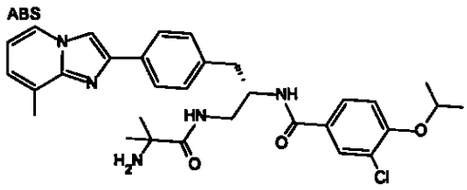
150



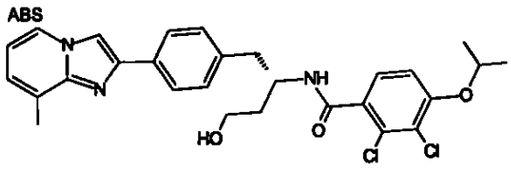
N-(2-(2-hidroxi-propionilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-{1-[4-(8-ciano-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

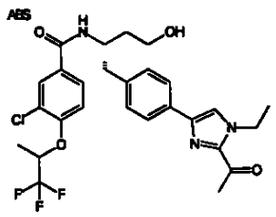


N-(2-(2-amino-2-metil-propionilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

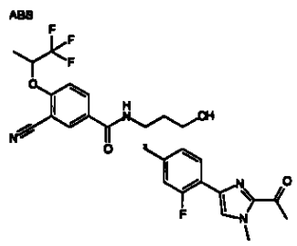


N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-2,3-dicloro-4-isopropoxi-benzamida

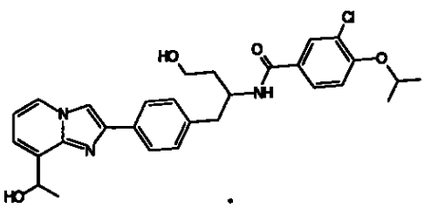
153



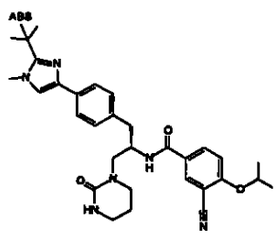
N-(1-{4-[2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



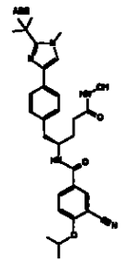
N-(1-{3-fluor-4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



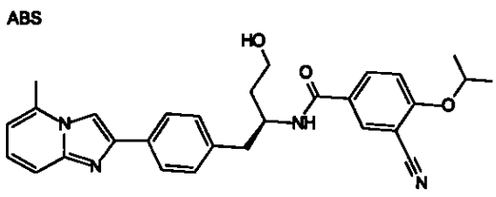
N-{1-[4-(8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



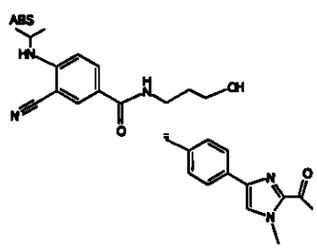
N-[1-[4-(2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-bencil]-2-(2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-ilo)-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



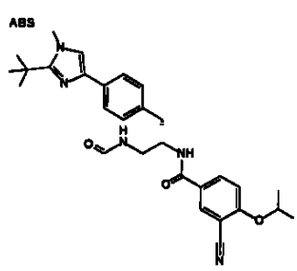
N-[1-[4-(2-*t*-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-bencil]-3-hidroxicarbamoil-propil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-{1-[4-(5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

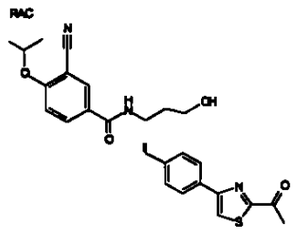


N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-(isopropilamino)-benzamida

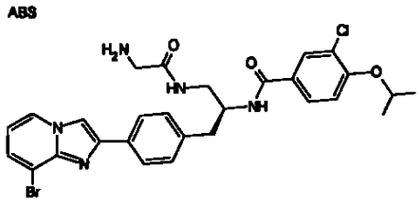


N-[1-[4-(2-*t*-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-bencil]-2-(formilamino)-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

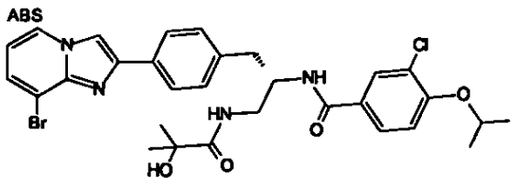
153



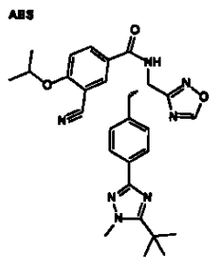
N-(1-{4-(2-acetil-oxazol-4-il)-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-(2-(2-amino-acetilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



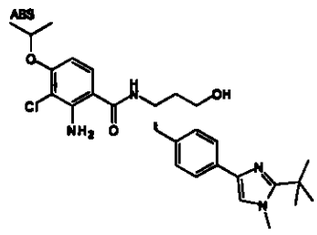
N-(2-(2-hidroxi-2-metil-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



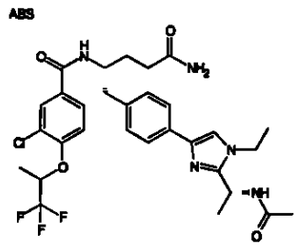
N-(2-{4-[5-*t*-butil-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-fenil}-1-([1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

156

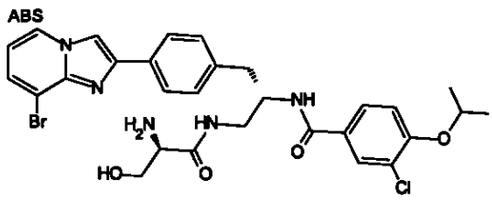
154



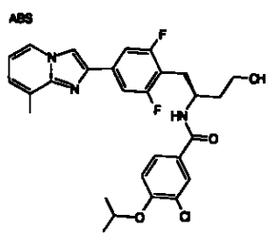
N-(1-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-2-amino-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-carbamoil-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



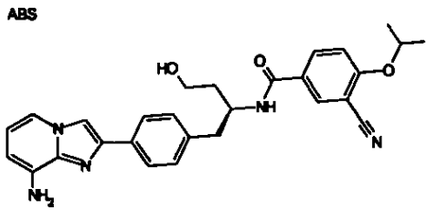
N-(2-(2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



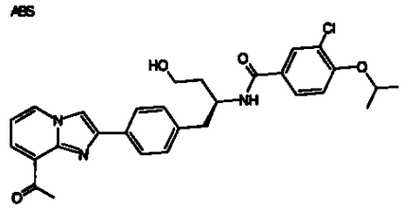
N-{1-[2,6-difluor-4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

157

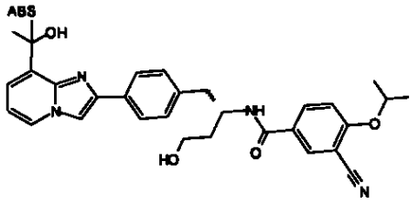
155



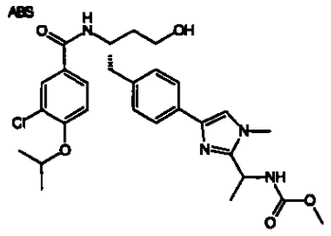
N-{1-[4-(8-amino-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-{1-[4-(8-acetil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

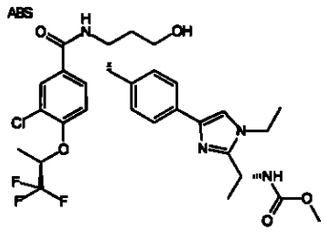


N-{1-[4-(8-(1-metil-1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

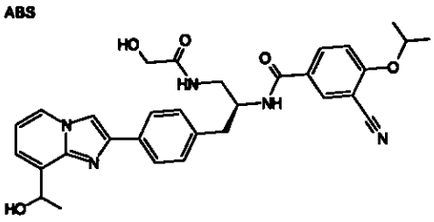


N-(1-{4-[2-(1-(metoxicarbonilamino)-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

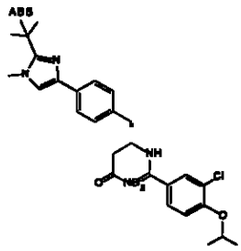
158



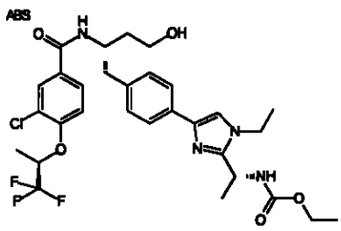
N-(1-{4-[2-(1-(metoxicarbonilamino)-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



N-(2-(2-hidroxi-acetilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

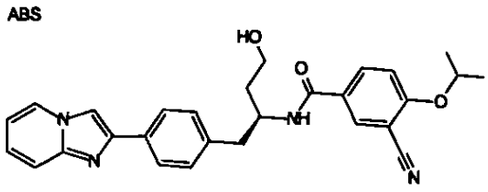


N-[1-[4-(2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-bencil]-2-carbamoil-etil]-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

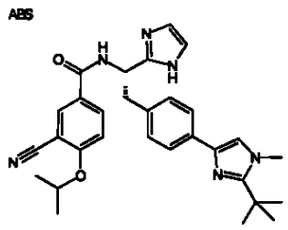


N-(1-{4-[2-(1-(etoxicarbonilamino)-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida

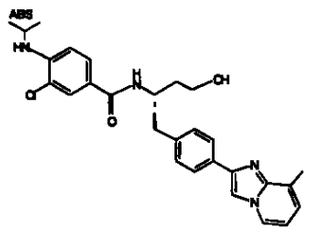
157



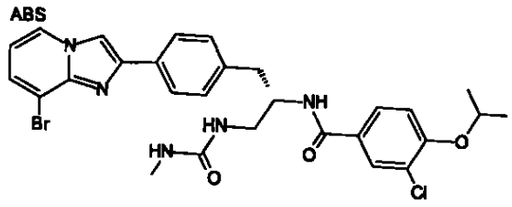
N-{1-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



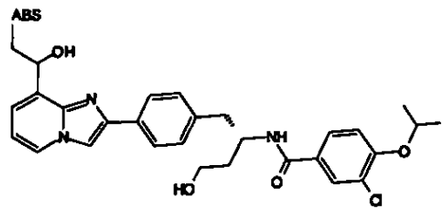
N-(2-{4-[2-*t*-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-fenil}-1-(1H-imidazol-2-ilo)-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-(isopropilamino)-benzamida



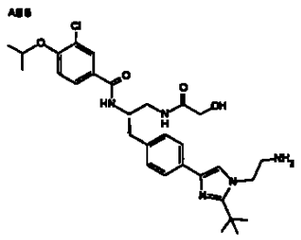
N-[1-[4-(8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-2-(3-metil-ureido)-etil]-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



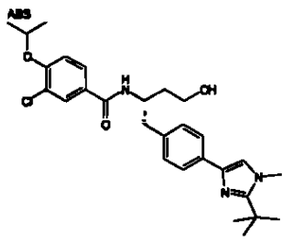
N-{1-[4-(8-(1-hidroxipropil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-

160

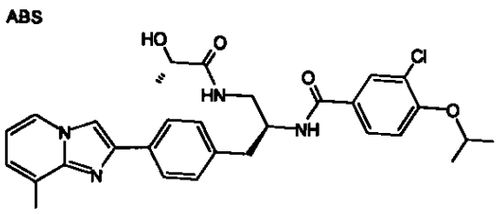
isopropoxi-benzamida



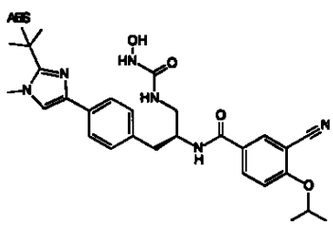
N-[1-[4-(2-*t*-butil-1-(2-aminoetil)-1H-imidazol-4-il)-bencil]-2-(2-hidroxi-acetilamino)-etil]-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-(1-{4-[2-*t*-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

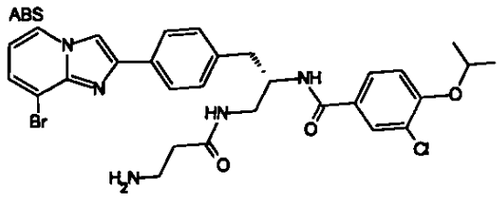


N-(2-(2-hidroxi-propionilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

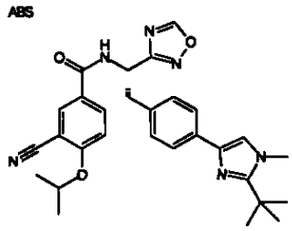


N-[1-[4-(2-*t*-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-bencil]-2-(3-hidroxi-ureido)-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

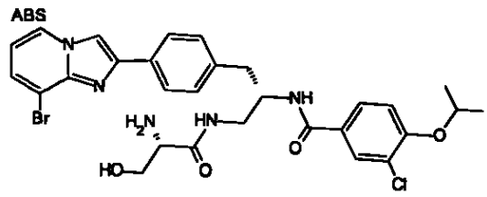
159



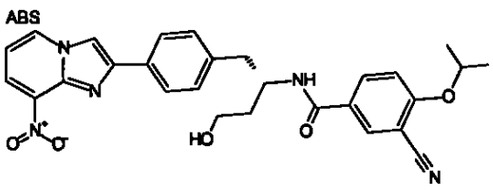
N-(2-(3-amino-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-(2-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-fenil}-1-([1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



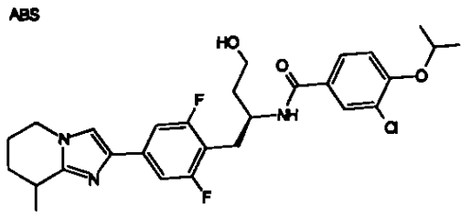
N-(2-(2-amino-3-hidroxi-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



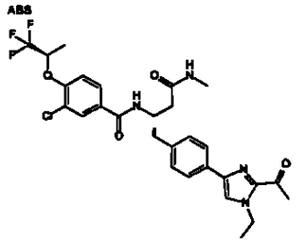
N-{1-[4-(8-nitro-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

162

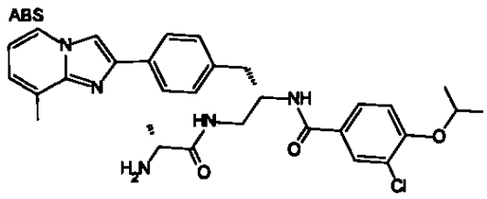
160



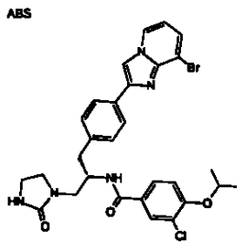
N-{1-[2,6-difluor-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-(1-{4-[2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-2-metilcarbamoil-etil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida

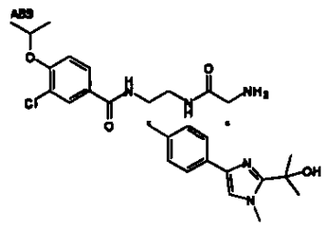


N-(2-(2-amino-propionilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

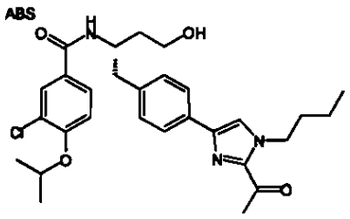


N-[1-[4-(8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-2-(2-oxo-imidazolidinil)-etil]-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

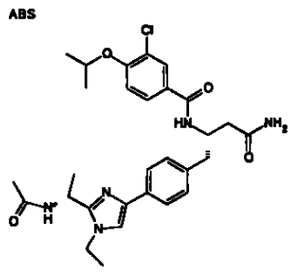
163



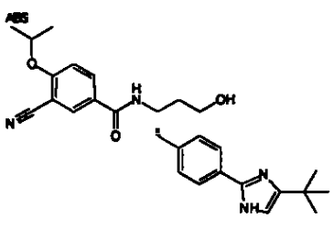
N-[1-[4-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)-bencil]-2-(2-amino-propionilamino)-etil]-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



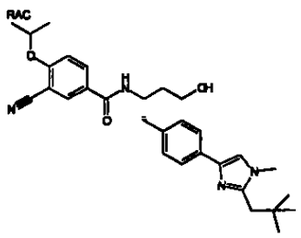
N-(1-{4-[2-acetil-1-butil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-2-carbamoil-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

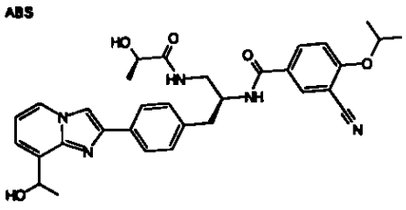


N-(1-{4-[4-*t*-butil-1H-imidazol-2-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

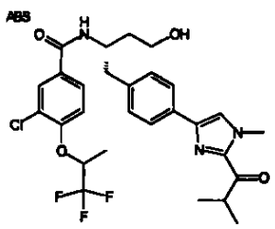


N-(1-{4-[2-(2,2-dimetil-propil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-

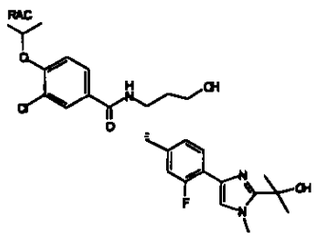
isopropoxi-benzamida



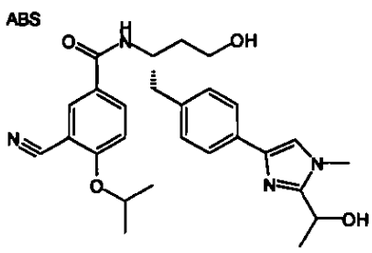
N-(2-(2-hidroxi-propionilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



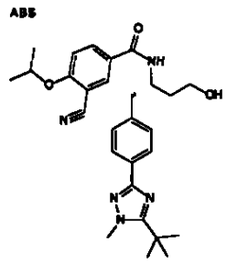
N-(1-{4-[2-isobutiril-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



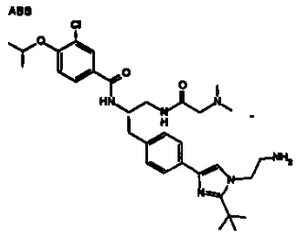
N-(1-{3-fluor-4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



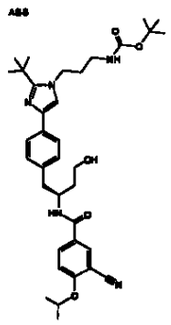
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



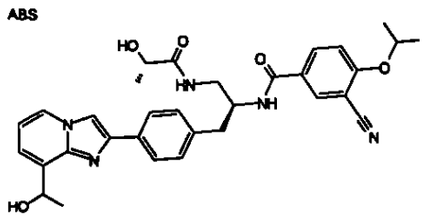
N-(1-{4-[5-*t*-butil-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



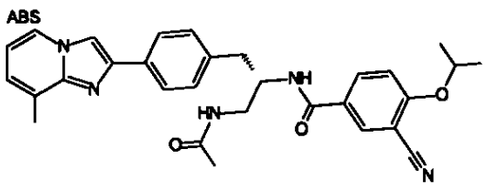
N-[1-[4-(2-*t*-butil-1-(2-amino-etil)-1H-imidazol-4-il)-bencil]-2-(2-dimetilamino-acetilamino)-etil]-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



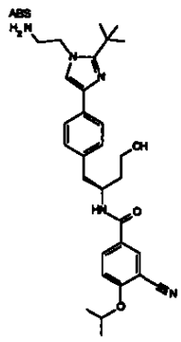
N-[1-{4-[1-(3-(t-butoxicarbonilamino)-propil)-2-*t*-butil-2,3-dihidro-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil]-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



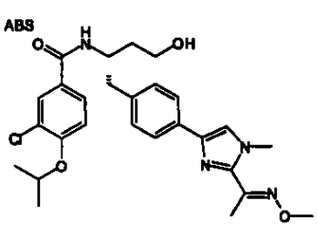
N-(2-(2-hidroxi-propionilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



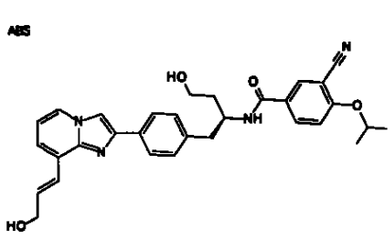
N-(2-(acetilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



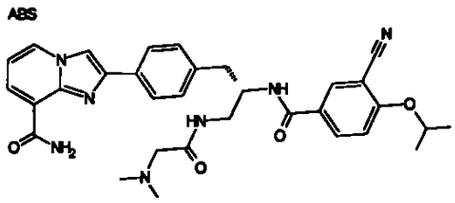
N-(1-{4-[2-t-butil-1-(2-aminoetil)-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



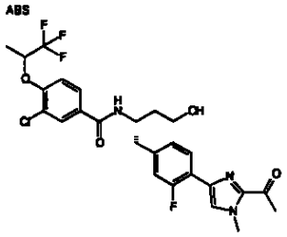
N-(1-{4-[2-(1-metoxiimino-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida



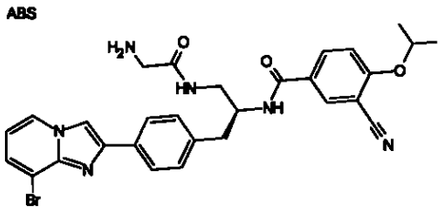
N-{1-[4-(8-(3-hidroxi-propenil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



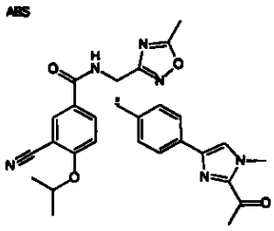
N-(2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-{4-[8-carbamoil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



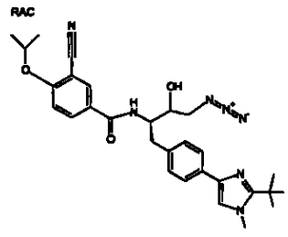
N-(1-{3-fluor-4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida



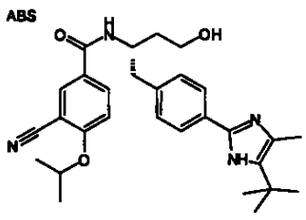
N-(2-(2-amino-acetilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



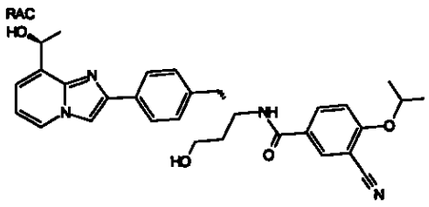
N-(2-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-fenil}-1-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo)-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



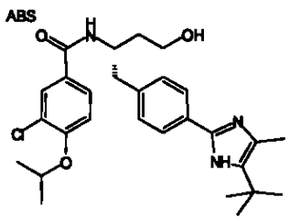
N-[1-[4-(2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-bencil]-2-hidroxi-3-acido-propil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



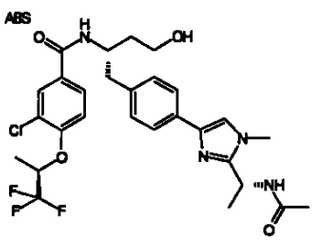
N-(1-{4-[5-t-butil-4-metil-1H-imidazol-2-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-{1-[4-(8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

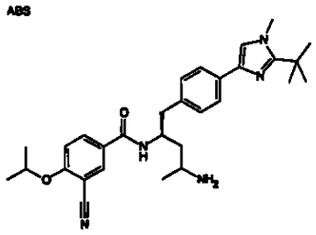


N-(1-{4-[5-t-butil-4-metil-1H-imidazol-2-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

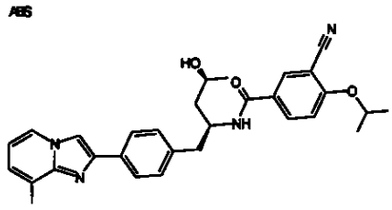


N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-

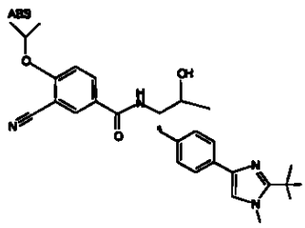
benzamida



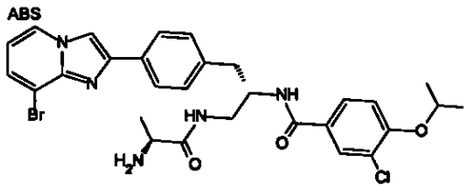
N-(1-{4-[2-*t*-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-2-amino-butil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-bencil]-3-hidroxi-butil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

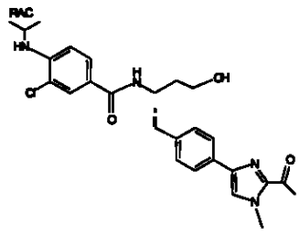


N-(1-{4-[2-*t*-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-2-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

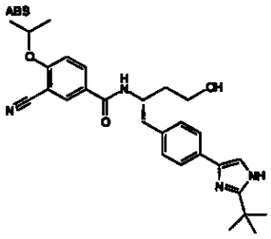


N-(2-(2-amino-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-bencil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida

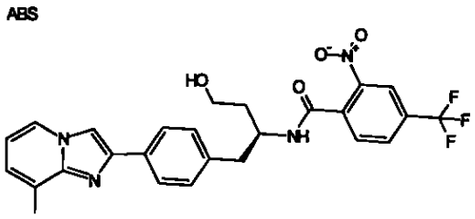
168



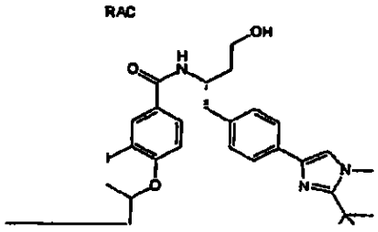
N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropilamino-benzamida



N-(1-{4-[2-*t*-butil-1H-imidazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida



N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo)-bencil]-3-hidroxi-propil}-2-nitro-4-trifluormetil-benzamida



N-(1-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imıdazol-4-il]-bencil}-3-hidroxi-propil)-3-yodo-4-isopropoxi-benzamida

(S)-3-cloro-N-(1-(4-(1-etil-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-4-hidroxibutan-2-il)-4-isopropoxibenzamida

(S)-N-(1-(4-(2-acetil-etil-1H-imidazol-4-il)-fenil)-4-hidroxibutan-2-il)-3-cloro-4-isopropoxibenzamida

N-((S)-1-(4-(2-(1-acetamidoetil)-1-etil-1H-imidazol-4-

171

il)fenil)-4-hidroxibutan-2-il)-3-cloro-4-isopropoxibenzamida

3-cloro-N-((S)-1-(4-(1-etil-2-(2-hidroxipropan-2-il)-1H-imidazol-4-il)fenil)-4-hidroxibutan-2-il)-4-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)benzamida

N-((S)-1-(4-(2-(1-acetamidoetil)-1-etil-1H-imidazol-4-il)fenil)-4-hidroxibutan-2-il)-3-cloro-4-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)benzamida

(S)-N-(1-(4-(2-acetil-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-imidazol-4-il)fenil)-4-hidroxibutan-2-il)-3-cloro-4-isopropoxibenzamida

3-cloro-N-((S)-4-hidroxi-1-(4-(8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil)butan-2-il)-4-isopropoxibenzamida

(S)-3-cloro-N-(1-(2-(dimetilamin)acetamido)-3-(4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil)propan-2-il)-4-isopropoxibenzamida

3-cloro-N-((S)-1-(2-(dimetilamin)acetamido)-3-(4-(8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil)propan-2-il)-4-isopropoxibenzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenyl]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida;

3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-2-[(*N*,*N*-dimetilglicil)amino]-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-((1*S*)-2-(D-alanilamino)-1-{[4-(8-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenyl]metil}etil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-2-[(2-metilalanil)amino]-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-2-[(*N*,*N*-dimetilglicil)amino]-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-((1*R*)-4-amino-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-

il)fenil]metil}-4-oxobutil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-((1*R*)-1-{[4-(2-acetil-1-metil-1*H*-imidazol-4-il)fenil]metil}-4-amino-4-oxobutil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-Ciano-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenyl]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-ciano-*N*-[(1*S*)-2-[(*N*,*N*-dimetilglicil)amino]-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-2-[(*N*,*N*-dimetilglicil)amino]-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida;

N-((1R)-1-{[4-(2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]metil}-4-amino-4-oxobutil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-[(1R)-4-amino-1-({4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}metil)-4-oxobutil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-[(1S)-2-(D-alanilamin)-1-({4-[1-(2-aminetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]fenil}metil)etil]-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-((1S)-2-{4-[1-(2-aminetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]fenyl}-1-{[(2-metilalanil)amino]metil}etil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-[(1S)-2-(D-alanilamino)-1-({4-[1-(2-aminoetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-yl]fenil}metil)etil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-((1S)-2-{4-[1-(2-aminoetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-{[(hidroxiacetil)amino]metil}etil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-((1S)-2-{4-[1-(2-aminetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-{[(2-metılalanil)amino]metil}etil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-((1S)-2-{4-[1-(2-aminoetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-{[(N,N-dimetilglicil)amino]metil}etil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-2-{4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}-1-({[(2*R*)-2-hidroxipropanoil]amino}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-((1S)-2-[(amincarbonil)amino]-1-{[4-(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-{(1S)-2-[4-(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenyl]-1-[(2-oxotetrahidro-1(2H)-pirimidinil)metil]etil}-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-{(1S)-2-[4-(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]-1-[(2-oxohexahidro-1H-1,3-diazepin-1-il)metil]etil}-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-((1S)-2-[(amincarbonotioil)amino]-1-{[4-(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

2-(4-{(2S)-2-[({3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-3-[(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonyl)amino]propil}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-8-carboxamida

N-((1S)-2-[(aminsulfonil)amino]-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-a]pirıdin-2-il)fenil]metil}etil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

Ácido (3S)-3-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}butanoico

N-[(1S)-2-[(aminosulfonil)amin]-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}metil)etil]-3-ci0ano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-((1*S*)-1-{[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[5-(trifluormetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[4-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[5-(metiloxi)-1*H*-benzimidazol-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[4-(5-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(4-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[4-(6-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

2-(4-{(2*S*)-2-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxy]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxilato de etilo

Acido 2-(4-{(2*S*)-2-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxy]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxílico

N-((1*S*)-3-amino-1-{[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]metil}propil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-1-{[4-(8-cianoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

N-((1*S*)-1-{[4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(trifluormetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-hidroxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

2-(4-{(2*S*)-2-[({3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-7-carboxamida

2-(4-{(2*S*)-2-[({3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)imidazo[1,2-a]piridin-7-carboxilato de etilo

3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-nitroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-((1*S*)-1-{[4-(8-aminoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

2-(4-{(2*S*)-2-[({3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-carboxamida

3-ciano-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(hidroximetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-[(1*S*)-1-({4-[8-(aminometil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-((1*S*)-1-{[4-(8-acetilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-[(1*S*)-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-(2-hidroxietil)-1*H*-imidazol-4-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-[(1*S*)-1-({4-[1-[2-(acetilamino)etil]-2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-imidazol-4-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-{8-[(1*R*)-1-hidroxietil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il}fenil)metil]propil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-{8-[(1*S*)-1-

hidroxietil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il}fenil)metil]propil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxipropil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-((1*S*)-1-{[4-(8-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-[(1*R*)-4-amino-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)-4-oxobutil]-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-[(1*R*)-4-amino-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)-4-oxobutil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[4-(3-fluor-8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-1-{[4-(3-fluoo-8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-2-hidroxi-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metilethil)oxi]benzamida

3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]-*N*-[(1*S*)-2-[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]-1-(4-morfolinilmetil)etil]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-2-(4-hidroxi-1-piperidinil)-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-2-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-2-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]-*N*-((1*S*)-2-[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]-1-{[(2,2,2-trifluoretil)amino]metil}etil)benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-2-[(2-hidroxietil)amino]-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-1-{[4-(8-etil-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

(3*S*)-3-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-{4-[(fenilcarbonil)amino]fenil}butanoato de metilo

3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[(fenilcarbonil)amino]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-{(1*S*)-1-[(4-{[(4-clorofenil)carbonil]amino}fenil)metil]-3-hidroxipropil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

(4-{(2*S*)-2-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)carbamato de fenilmetilo

3-cloro-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-({[2-(metilamino)fenil]carbonil}amino)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-(4-{(2*S*)-2-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)-4-piridincarboxamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({4-[(ciclohexilcarbonil)amino]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metilethil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({4-[(3,3-dimetilbutanoil)amino]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[(fenilacetil)amino]fenil}metil)propil]-4-[(1-

metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-{[(fenilamino)carbonil]amino}fenil)metil]propil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-6-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

2,3-dicloro-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]-3-nitrobenzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-2-[(hidroxyacetil)amino]-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-2-{4-[8-(1-hidroxyetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}-1-({[(2*R*)-2-hidroxipropanoil]amino}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-2-{4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}-1-({[(2*S*)-2-hidroxipropanoil]amino}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-2-[(*N*,*N*-dimetilglicil)amino]-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-[(1*S*)-2-(D-alanilamino)-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)etil]-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-

metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-2-{4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}-1-{[(2-metilalanil)amino]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

Ácido (3*S*)-3-[({3-chloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-{4-[(fenilcarbonil)amino]fenil}butanoico

3-cloro-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilfenil)metil]propil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil)imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilfenil)metil]propil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-ilfenil)metil]propil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(7-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-ilfenil)metil]butil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(3-metillimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il)fenil]metil}butil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-1-{[4-(2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il)fenil]metil}-3-hidroxibutil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-1-{[4-(1,1-dioxido-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il)fenil]metil}-3-hidroxibutil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-[(1*S*)-1-({4-[1-(3-aminopropil)-2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-imidazol-4-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]-*N*-[(1*S*)-2-[4-(8-metilimidazo[1,2-

178

a]piridin-2-il)fenil]-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]benzamida

3-ciano-*N*-[(1*S*)-1-({4-[8-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-fenilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida

3-ciano-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(4-isoxazolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-((1*S*)-1-{[4-(8-acetilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

(2*E*)-3-[2-(4-{(2*S*)-2-[({3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]-2-propenoato de etilo

Acido (2*E*)-3-[2-(4-{(2*S*)-2-[({3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]-2-propenoico

N-{(1*S*)-1-[(4-{8-[(1*E*)-3-amino-3-oxo-1-propen-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il}fenil)metil]-3-hidroxipropil}-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-[(1*S*)-1-({4-[8-(3-amino-3-oxopropil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[4-(3-cloro-8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-((1*S*)-1-{[4-(3-cloro-8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-*N*-[(1*S*)-1-({3-fluor-4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-

181

metil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-2-hidroxi-1-{[5-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-piridinil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-2-hidroxi-1-{[5-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-tienil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-il]-2-fluorfenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-il]-2,6-difluorfenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({2-cloro-4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({5-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-il]-2-piridinil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[2-cloro-4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[2-cloro-4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[2,5-difluor-4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[3-cloro-4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-N-[(1S)-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}metil)-3-(metilamino)-3-oxopropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-N-[(1S)-2-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-({[(fenilamino)carbonil]amino}metil)etil]-4-[(1-metilletil)oxi]benzamida

3-ciano-N-[(1S)-2-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-({[(etilamino)carbonil]amino}metil)etil]-4-[(1-

metiletil)oxi]benzamida

N-[(1S)-2-(aminosulfonil)-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}metil)etil]-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-N-((1S)-2-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-{[(metilsulfonil)amino]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-N-{(1S)-2-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-[({[(2-hidroxietil)amino]carbonil}amino)metil]etil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-[(S)-1-[4-(2-terc-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-benzil]-2-(2-metoxi-etanilamino)-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida

Ácido (4R)-4-[({3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-5-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}pentanoico

3-ciano-N-{(1S)-2-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-[(2-oxo-1-imidazolidinil)metil]etil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-((1S)-2-amino-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

N-((1S)-2-(acetilamino)-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-N-((1S)-2-{[(2R)-2-hidroxipropanoil]amino}-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-N-[(1S)-2-[(N,N-dimetilglicil)amino]-1-({4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-ciano-N-[(1S)-2-[(N,N-dimetilglicil)amino]-1-({4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida

3-cloro-N-((S)-4-hidroxi-1-(4-(1-metil-2-((R)-1-(2-oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)fenil)butan-2-il)-4-isopropoxibenzamida

3-cloro-N-((S)-4-hidroxi-1-(4-(1-metil-2-((R)-1-(2-

oxopirrolidin-1-il)etil)-1H-imidazol-4-il)fenil)butan-2-il)-4-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)benzamida

3-cloro-N-((S)-4-hidroxi-1-(4-(1-metil-2-((R)-1-(2-oxooxazolidin-3-il)etil)-1H-imidazol-4-il)fenil)butan-2-il)-4-isopropoxibenzamida

3-cloro-N-((S)-4-hidroxi-1-(4-(1-metil-2-((R)-1-(2-oxooxazolidin-3-il)etil)-1H-imidazol-4-il)fenil)butan-2-il)-4-(1,1,1-trifluorpropan-2-iloxi)benzamida

Entre los compuestos particulares se cuentan los indicados en las siguientes tablas:

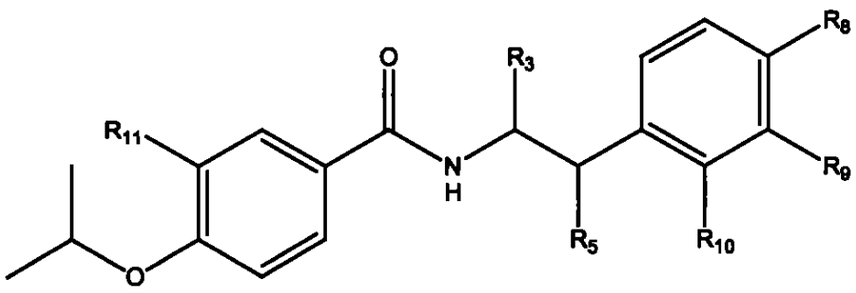


TABLA 2

R_{11}	R_3	R_8	R_9	R_5	R_{10}
Cl	Fenilo	H	H	4-isopropoxi-3-cloro-benzoil-amino-	H
Cl	Hidroximetil-	2-ter-butil-3H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetil-	Bencilamino-	H	H	H
Cl	H	2-ter-butil-3H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	4-ter-butil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H

Cl	Hidroximetilo-	5-ter-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	1H-benzoimidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	4-ter-butil-imidazol-1-ilo	H	H	H
Cl	H	1H-benzoimidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Metoximetilo-	2-ter-butil-3H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Cl	3-hidroxipropilo-	Benciloxi-	H	H	H
Cl	H	2-metilamino-benzoilamino-	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Cl	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Hidroximetilo-	H	H
Cl	Hidroximetilo-	4-ter-butil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	2-hidroxietilo-	Benciloxi-	H	H	H
Cl	H	Benciloxi-	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	t-butoxicarbonil-amino-	H	H	H
Cl	H	OH	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Ciano	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Ciano	H	H
Cl	H	Amino	H	H	H
Ciano	2-hidroxietilo-	4-ciano-bencilo-	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	4-ter-butil-1-metil-	H	H	H

		1H-imidazol-2-ilo			
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Cl	H	H
Cl	Hidroximetilo-	H	H	H	H
Cl	H	H	H	OH	H
Cl	H	H	Metoxi-	H	H
Cl	H	F	H	H	H
Cl	Piridin-4-ilo-metil-amino-metilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	Ciano	H	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Cl	H	H
Cl	Dimetilaminmetilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	Piridin-3-il-metilamino-metilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	2-metilamino-benzoilamino	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	2-ter-butil-2H-tetrazol-5-ilo	H	H	H
Cl	(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)-metilo-	4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Aminometilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)-metilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	Fenilo	H	Amino	H	H

Cl	Hidroximetilo-	Hidroxi	H	H	H
Cl	Aminometilo-	H	H	H	H
Cl	1H-tetrazol-5-ilo	H	H	H	H
Cl	Dimetilamino-	H	H	H	H
Cl	H	Fenoxi-	H	H	H
Cl	H	Cl	H	H	H
Cl	H	H	H	Morfolino	H
Cl	H	Metoxi	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Cl	H	H	H
Cl	H	Metilendioxi-		H	H
Cl	H	H	Cl	H	H
Cl	Piridin-2-ilmetil-amino-metilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	Ciano-(piridin-2-ilmetilamino)-metilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	2-hidroxietil-aminometilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	H	H	OH	H
Cl	Aminoetil-aminometilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	Metoximetilo-	H	H	H	H
Cl	Clorometilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	H	H	H
Cl	H	Aminosulfonilo-	H	H	H
Cl	Hidroximetilo	Ciano	H	H	H

	-				
Cl	Hidroximetilo-	Carbamilo-	H	H	H
Cl	i-propilamino-metilo-	Ciclopropil-metoxi-	H	H	H
Cl	Metilamino-metilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	Metilamino-metilo-	Hidroximetilo-	H	H	H
Cl	Aminometilo-	Ciclopropil-metoxi-	H	H	H
Cl	Etilaminmetilo-	Fenilo-	H	H	H
Cl	Bencilamino metilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	N-(2-hidroxipropil)-aminometilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	2-hidroxietilo-	5-ter-butil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	2-ter-butil-1-metil-1H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Cl	Metilo-	2-ter-butil-1H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	5-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	1-ter-butil-2-metil-1H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Ciano	2-hidroxietilo-	3-hidroxi-2-metil-propoxi-	H	H	H
Cl	2-aminoetilo-	4-ter-butil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Ciano	2-	5-ter-butil-	H	H	H

	hidroxietilo-	isoxazol-3-ilo			
Ciano	Hidroximetilo-	1*H*-benzoimidazol-2-ilo	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	1-metoximetil-1*H*-benzoimidazol-2-ilo	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	4-ter-butil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetil-	Ciclopropilmetoxi-	H	H	H
Cl	H	Ter-butoxicarbonil-	H	H	H
Cl	Aminometil-	2-ter-butil-1H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Ciano	Metilamino-	5-ter-butil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Ciano	H	Benciloxi-	H	H	H
Ciano	2-hidroxietilo-	5-ter-butil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	F	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Dimetilcarbamoil-	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Carboxi-	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	F	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Cl	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	2-ter-butil-1-metil-1H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Ciano	Metilo-	2-ter-butil-1H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	1-ter-butil-2-metil-1H-imidazol-4-ilo	H	H	H

Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Carboxi	H	H
Ciano	2-hidroxietilo-	2-ciano-benciloxi-	H	H	H
Ciano	2-hidroxietilo-	3-ciano-benciloxi-	H	H	H
Ciano	2-aminoetilo-	4-ter-butil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Dimetilcarbamoil-	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Metilcarbamoil-	H	H
Cl	Amino-	Benciloxi-	H	H	H
Cl	2-(acetilamino)-etilo-	4-ter-butil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Ciano	2-hidroxietilo-	Benciloxi-	H	H	H
Cl	Aminometilo-	5-ter-butil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Ciano	2-(metoxicarbonilamino)-etilo-	4-ter-butil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Acetilamino-	H	H
Cl	H	2-metilamino-benzoilamino-	H	H	H
Cl	H	Benciloxi-	H	H	H

Ciano	2-aminoetilo-	4-ter-butil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Hidroxi	H	H
Cl	Aminometilo-	1H-benzoimidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Hidroxi	H	H	H
Cl	H	Amino	H	H	H
Cl	H	Ter-butioxicarbonilo-	H	H	H
Cl	H	Hidroxi	H	H	H
Cl	H	Nitro	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	4-ter-butil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Bencioxi-	Dimetilcarbamoil-	H	H
Cl	Hidroximetilo-	4-ter-butil-1-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Carboxi-	H	H
Ciano	2-hidroxietilo-	4-cianobenciloxi-	H	H	H
Ciano	2-hidroxietilo-	3-cianobenciloxi-	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Ciano	H	H
Cl	Amino	Benciloxi-	H	H	H
Ciano	2-hidroxietilo-	2-cianobenciloxi-	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	3-ter-butil-3H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Acetilamino-	H	H

Ciano	H	Benciloxi-	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	F	H	H
Ciano	2-Hidroxietilo-	5-ter-butil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	2-ter-butil-3H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Dimetilamino-metil-	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Cl	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Fluoro	H	H
Cl	Hidroximetilo-	4-ter-butil-imidazol-1-ilo	H	H	H
Cl	Metoximetilo-	2-ter-butil-3H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Cl	H	1H-benzoimidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Aminometilo-	5-terapia-butil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Ciano	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Carboxi-	H	H
Ciano	Aminometilo-	5-ter-butil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Metilcarbamoil-	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Dimetilcarbamoil	H	H

			-		
Iodo	2-Hidroxietilo-	5-ter-butil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	2-Hidroxietilo-	5-ter-butil-4-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	1-ter-butil-2-metil-1H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Ciano	2-Hidroxietilo-	Hidroxi-	H	H	H
Ciano	2-hidroxietilo-	3-hidroxi-2-metil-propoxi-	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	2-ter-butil-1-metil-1H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	5-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	5-metil-4-trifluorometil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Metilo-	2-ter-butil-1H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	1-ter-butil-2-metil-1H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Cl	H	2-ter-butil-3H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Cl	2-aminoetilo-	4-ter-butil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Aminometilo-	Ciclopropil-metoxi-	H	H	H
Cl	Isopropilamino-metilo-	Ciclopropilo-metoxi-	H	H	H

Ciano	Hidroximetilo-	4-ter-butil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	2-ter-butil-2H-tetrazol-5-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi-	Hidroximetil-	H	H
Cl	Aminometilo-	Carbamoilo-	H	H	H
Cl	Hidroximetilo	Bencilamino-	H	H	H
Cl	Hidroximetilo	2-metilamino-benzoilamino-	H	H	H
Cl	Aminometilo-	4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilo	H	H	H
Cl	2-hidroxietilo-	Benciloxi-	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	5-ter-butil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	4-ter-butil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Ter-butoxicarbonilamino-	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Ciclopropilmetoxi-	H	H	H
Cl	(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-ilo)-metil-	Carbamoilo-	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Ciano	H	H	H
Cl	3-hidroxipropilo-	Benciloxi-	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	1-metoximetil-1*H*-benzoimidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-	1*H*-benzoimidazol-2-ilo	H	H	H

	metilo-				
Ciano	Hidroximetilo-	2-ter-butil-3H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Ciano	2-hidroxietilo-	Hidroxi-	H	H	H
Ciano	Hidroximetilo-	1*H*-benzoimidazole-2-ilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	2H-tetrazol-5-ilo	H	H	H
Cl	Aminometilo-	2-ter-butil-1H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Ciano	2-hidroxietilo-	Benciloxi-	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	Benciloxi	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	2-ter-butil-1-metil-1H-imidazol-4-ilo	H	H	H
Cl	2-hidroxietilo-	5-ter-butil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilmetoxi-	H	H	H
Cl	H	H	H	H	Cl
Cl	H	H	H	H	Metoxi-
Cl	4-metil-piperacin-1-ilmetilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	(2-amino-etilamino)-ciano-metilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	(Piperacin-1-il)-ciano-metilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	Ciano-(2-hidroxi-2-	Fenilo	H	H	H

	fenil-etilamino)-metilo-				
Cl	(2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-metilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	Hidroximetilo-	4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilo	H	H	H
Cl	Aminometilo-	1*H*-benzoimidazol-2-ilo	H	H	H
Cl	1H-tetrazol-5-ilo	Fenilo	H	H	H
Cl	Morfolin-4-ilmetilo-	Fenilo	H	H	H
Cl	[2-(2-oxo-imidazolidin-1-ilo)-etilamino]-metilo-	Fenilo	H	H	H

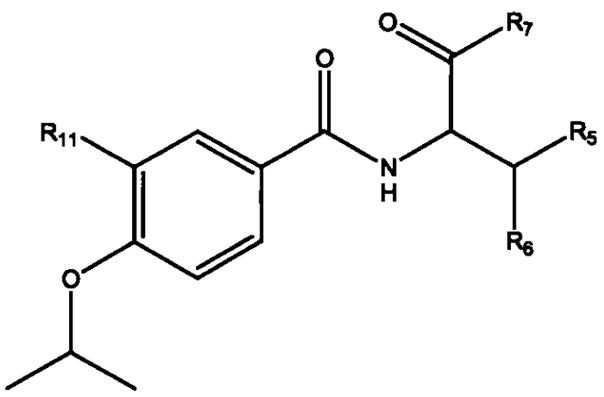


TABLA 3

R_{11}	R_7	R_5	R_6
Cl	Metilamino-	H	4-(1H-benzoimidazol-2-ilo)-fenil-

Cl	(Piridin-4-ilo)metil-amino-	H	Fenilo
Cl	Metilamino-	H	Tiofen-3-ilo
Cl	Amino	H	4-hidroxifenilo-
Cl	Metilamino-	H	3-clorofenilo-
Cl	Metilamino-	H	4-(N=N=N)-fenilo-
Cl	Metilamino-	H	Benzo[b]tiofen-3-ilo
Cl	Metilamino	H	Piridin-2-ilo
Cl	Metilamino	H	Piridin-3-ilo
Cl	Metilamino-	H	Ciclohexilo-
Cl	Metilamino-	H	Naft-1-ilo
Cl	Isopropilamino-	H	Fenilo
Cl	Metilamino-	H	4-bifenilo-
Cl	Metilamino-	H	Tiazol-4-ilo
Cl	Metilamino-	H	4-bifenilo-
Cl	Amino	H	4-bifenilo-
Cl	Metoxi-	H	4-bifenilo-
Cl	Metilamino-	H	Fenilo
Cl	Metilamino	H	4-isobutilsulfamoil-fenilo-
Cl	(1-carbamoil-2-metil-propyl)-amino-	H	4-bifenilo
Cl	Carbamoilmetilo-amino-	H	4-tert-butoxifenilo-
Cl	Metil-amino-	H	4-isopropilsulfamoil-fenilo-
Cl	Amino	H	4-ciclohexiloxi-fenilo-
Cl	Metil-amino	H	4-(1-oxo-1H-ftalacin-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metil-amino	H	4-(2-oxo-piperidin-1-ilo)-fenilo-
Cl	Metil-amino	H	4-dibencilamino-fenilo-

Cl	Metilamino-	H	4-clorofenilo
Cl	Metilamino-	H	Piridin-4-ilo
Cl	Metilamino-	H	5-metoxi-1H-indol-3-ilo
Cl	Amino	H	Fenilo
Cl	OH	H	Fenilo
Cl	Metilamino-	H	Fenilo
Cl	Carbamoilmetil-amino-	H	4-isobutirilamino-fenilo-
Cl	Carbamoilmetil-amino-	H	4-(3-metil-butirilamino)-fenilo-
Cl	Carbamoilmetil-amino-	H	4-(2,2-dimetil-propionilamino)-fenilo-
Cl	Carbamoilmetil-amino-	H	4-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(bencilamino)-fenilo-
Cl	Carbamoilmetil-amino-	H	4-(ciclohexanecarbonil-amino)-fenilo-
Cl	Metilamino-	H	4-(benciloxi)-fenilo-
Cl	Carbamoilmetil-amino-	H	4-(4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	Ter-butoxi-	H	4-(4-morfolin-4-ilo-[1,2,5]tiadiazol-3-iloxi)-fenilo-
Cl	Metoxi-	H	4-(4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	Carbamoilmetil-amino-	H	4-(ciclopropilmetoxi)-fenilo-
Cl	Amino-	H	4-(2-oxo-3-fenil-ciclopentiloxi)-fenilo-
Cl	Amino-	H	4-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-

			iloxi)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	2-genil-1H-benzoimidazol-5-ilo
Cl	Etoxi-	H	4-(4-ter-butil-5-metil-1H-imidazol-2-ilo)-fenilo-
Cyano	Metilamino-	H	4-benciloxi-fenilo-
Cl	Metilamino-	H	4-[(3-fluorofenil)-carbonilamino]-ciclohexilo-
Cl	Metilamino-	H	4-(1H-benzoimidazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-benciloxi-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(1H-benzoimidazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	Amino	H	4-(1-metoximetil-1H-benzoimidazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino-	H	4-(t-butoxicarbonil)-aminometil-fenilo-
Cl	Metilamino-	H	4-(4-aminometil-benzoylamino)-fenilo-
Cl	Metoxi-	H	4-(metoxicarbonil)-fenilo-
Cl	Metilamino-	H	4-(4-alilcarbamoil-1H-imidazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-[(6-morfolin-4-ilo-piridin-3-carbonil)-amino]-fenil-
Cl	Metilamino	H	4-(4-cloro-benzoilamino)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	(3-tert-butil-ureido)-ciclohexan-4-ilo
Cl	Metilamino	H	4-(4-dimetilcarbamoil-1H-imidazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	(1H-benzoimidazol-2-ilo)-ciclohexan-4-ilo
Cl	Metilamino	H	carbamoil-ciclohexan-4-ilo

Cl	Metilamino	H	4-(2-cloro-benzoil)-amino-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-[4-(morfolin-4-carbonil)-1H-imidazol-2-ilo]-fenilo-
Metoxi	Metilamino	H	4-benciloxi-fenilo-
Cl	Metilamino	H	carbamoil-ciclohexan-4-ilo
Cl	Metilamino	H	4-(3-cloro-benzoil)-amino-fenilo-
Cl	Metilamino	H	tert-butoxicarbonil-amino-ciclohexan-4-ilo
Cl	Metilamino	H	Bencilcarbamoil-ciclohexan-4-ilo
Cl	Metilamino	H	4-[4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-tiazol-2-ilo]-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-[4-(2-carboxi-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-2-ilo]-fenilo
Cl	Metilamino-	H	4-ter-butoxicarbonilamino-fenilo-
Cl	Metilamino	H	ter-butoxicarbonilamino-ciclohexan-4-ilo
Cl	Metilamino	H	(4-ter-butil-1H-imidazol-2-ilo)-ciclohexan-4-ilo
Cl	Metilamino	H	4-[4-(2-etoxicarbonil-1,1-dimetil-etil)-1H-imidazol-2-ilo]-fenilo-
Cl	Metilamino-	H	4-aminociclohexanilo-
Cl	Metilamino	H	4-(piridin-3-ilcarbamoil)-ciclohexanilo-
Cl	Metilamino	H	4-(4-oxo-1,4-dihidro-quinazolin-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-[4-(1H-pirazol-3-ilcarbamoil)-1H-imidazol-2-ilo]-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(4-propilcarbamoil-1H-imidazol-2-ilo)-fenilo-

Cl	Metilamino	H	4-(4-ciclopropilcarbamoil-1H-imidazol-2-ilo)-fenilo-
Fluoro	Metilamino	H	4-benciloxifenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(4-trifluormetil-1H-imidazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(4-ciclopropilmetil-carbamoil-1H-imidazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-benzoimidazol-1-ilo-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-[4-(2-metoxi-etilcarbamoil)-1H-imidazol-2-ilo]-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(4-isopropilcarbamoil-1H-imidazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-[4-(2-metoxi-fenil)-1H-imidazol-2-ilo]-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(piridin-4-ilcarbamoil)-ciclohexanilo-
Cl	Metilamino	H	4-[4-(3-metoxi-propilcarbamoil)-1H-imidazol-2-ilo]-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(4-hidroximetil-tiazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-[4-(4-fluorfenil)-1H-imidazol-2-ilo]-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(isopropilcarbonil-amino)-ciclohexanilo-
Cl	Metilamino	H	4-[4-(piridin-4-ilcarbamoil)-1H-imidazol-2-ilo]-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-[4-(3-metil-butilcarbamoil)-1H-imidazol-2-ilo]-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-[4-(3-metoxi-fenilcarbamoil)-1H-

			imidazol-2-ilo]-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-isobutoxicarbonilamino-ciclohexanilo-
Cl	Metilamino	H	4-(2-fluor-benzoilamino)-ciclohexanilo-
Cl	Metilamino	H	4-[4-(2-dimetilamino-etilcarbamoil)-1H-imidazol-2-ilo]-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(6-isopropil-4-oxo-1,4-dihidro-pirimidin-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(4-morfolin-4-ilo-benzoilamino)-fenilo-
Cl	Amino	H	4-hidroxiciclohexanilo-
Cl	Metilamino-	H	4-(4-etoxicarbonil-1H-imidazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(5-bencil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-cianofenilo-
Cl	(Piridin-3-ilo-metil)-amino	H	Fenilo
Cl	Metilamino	H	p-tolylo-
Cl	Metilamino	H	3-hidroxifenilo-
Cl	Methlamino	H	Tiofen-2-ilo-
Cl	Metilamino	H	2-hidroxifenilo-
Cl	Metilamino	H	4-bifenilo-
Cl	Metilamino	H	1-metil-1H-imidazol-4-ilo
Cl	Metilamino	H	4-(4-cianofenil)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	3-metoxifenilo-
Cl	(Furan-2-ilo-metil)-	H	Fenilo

	amino-		
Cl	Metilamino	H	4-(2-hidroxifenil)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	2-fluorfenilo-
Cl	Metilamino	H	4-ter-butilfenilo-
H	Metilamino	H	4-bifenilo-
Cl	Metilamino	H	Naft-2-ilo
Cl	Metilamino	H	4-bifenilo-
Cl	Indan-2-ilo-amino-	H	Fenilo
Cl	Metilamino	H	4-(3-fluorfenil)-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-(4-hidroxifenoxi)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(3-metoxifenil)-fenilo-
Cl	Piridin-2-ilo-amino-	H	Fenilo
Cl	Metilamino	H	1H-[1,2,4]triazol-1-ilo
Cl	(2-metil-propil)-amino-	H	Fenilo
Cl	Metilamino	H	4-(2-fluorfenil)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	Isoquinolin-3-ilo
Cl	Metilamino	H	3-fluorofenilo-
Cl	dimetilamino	H	4-bifenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(fenilcarbonil)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-fluorfenilo-
Cl	OH	H	4-bifenilo-
Cl	Ethylamino	H	4-bifenilo-
Cl	Metilamino	H	4-hidroxibencilo-
Cl	Metilamino	Metil	Hidroxi
Cl	Metilamino	H	1H-indol-2-ilo
Cl	Amino	H	Isopropilo
Cl	Metilamino	H	1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ilo
Cl	2-(dimetilamino)-	H	Fenilo

	etil-amino-		
Cl	Metilamino	H	2-clorofenilo
Cl	(3-hidroxipropil)-amino	H	Fenilo
Cl	Metilamino	Metil	Fenilo
Cl	Amino	H	4-(pirimidin-2-iloxi)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	Bencilo-
Cl	Metilamino	H	4-carboxifenilo-
Cl	Metilamino	H	4-bromofenilo-
Cl	Metilamino	H	Bencilo-
Cl	Metilamino	H	4-(tert-butoxicarbonilaminometil)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-aminofenilo-
Cl	Piridin-2-ilmetil-amino-	H	Fenilo
Cl	Metilamino	H	4-aminometil-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-acetilamino-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(tiofen-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(hidroxi-fenil-metil)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	2-bromofenilo-
Cl	Amino	H	4-(5-metil-isoxazol-3-ilmetoxi)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(4-metilfenil)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(3-hidroxifenil)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-benciloxi-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo)-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-hidroxifenilo-
Cl	Ciclopropilamino-	H	Fenilo

Cl	Metoxi	H	4-hidroxifenilo
Cl	(Tetrahidro-furan-2-ilo-metil)-amino	H	Fenilo
Cl	Metilamino	H	4-trifluorometilfenilo-
Cl	Metilamino	H	4-[(6-morfolin-4-ilo-piridin-3-carbonil)-amino]-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(3-oxo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-2-ilo)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-[4-(ter-butoxicarbonilamino-metil)-benzoilamino]-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(4-aminometil-benzoilamino)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	ácido 4-(4-carboxi-tiazol-2-ilo)-benzoico
Cl	Metilamino	H	4-(6-oxo-1,6-dihidro-pirimidin-2-il)-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-bromofenilo
Cl	Metilamino	H	4-[4-(2-metoxi-etilcarbamoil)-tiazol-2-il]-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-[4-(isopropilcarbamoil)-tiazol-2-ilo]-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-[4-(dimetilcarbamoil)-tiazol-2-il]-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-[4-(4-metil-piperacina-1-carbonil)-tiazol-2-il]-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-[4-(morfolin-4-carbonil)-tiazol-2-il]-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-benciloxi-3-metoxifenilo
Cl	Metilamino	H	4-(2-furan-2-ilo-tiazol-4-ilo)-

			fenilo
Cl	1-carbamoil-2-metil-propylamino	H	4-bifenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(dibencilamino)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(1-oxo-1H-ftalacin-2-ilo)-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-(bencilamino)-fenilo-
Cl	Metilamino	H	4-(2-oxo-piperidin-1-ilo)-fenilo
Cl	Carbamoil-metilamino-	H	4-[(morfolin-4-carbonil)-amino]-fenilo
Cl	Carbamoil-metilamino-	H	4-[(ciclohexilcarbonil)-amino]-fenilo
Cl	Carbamoil-metilamino-	H	4-(3-metil-butirilamino)-fenilo
Cl	Amino	H	4-(piperidin-4-ilcarbamoilmetoxi)-fenilo
Cl	Amino	H	4-(sec-butilcarbamoil-metoxi)-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-isobutilsulfamoil-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-isopropilsulfamoil-fenilo
Cl	Amino	H	4-(4-cloro-[1,2,5]tiadiazol-3-iloxi)-fenilo
Cl	Carbamoil-metilamino	H	4-(tert-butoxicarbonil)-fenilo
Cl	Carbamoil-metilamino	H	4-(4-morfolin-4-il-[1,2,5]tiadiazol-3-iloxi)-fenilo
Cl	Amino	H	4-(ciclohexiloxi)-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-(4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-fenilo
Cl	Tert-butoxi	H	4-(4-morfolin-4-il-[1,2,5]tiadiazol-3-iloxi)-fenilo

Cl	Amino	H	4-(3-bromo-[1,2,4]tiadiazol-5-iloxi)-fenilo
Cl	Amino	H	4-(2-oxo-1-fenil-pirrolidin-3-iloxi)-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-(4-fluor-benzoilamino)-fenilo
Cl	Metilamino	H	4-(3-fluor-benzoilamino)-fenilo
Cl	Carbamoil-metilamino	H	4-(1H-benzoimidazol-2-il)-fenilo
Cl	Hidroxi	H	4-(1H-benzoimidazol-2-il)-fenilo
Cl	Metoxi	H	4-(1H-benzoimidazol-2-il)-fenilo
Cl	Carbamoil-metilamino	H	4-(4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-fenilo
Cl	Hidroxi	H	4-(4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-fenilo
Cl	Metoxi	H	4-(4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-fenilo
Cl	Carbamoil-metilamino	H	4-(ciclopropilmetoxi)-fenilo-
Cl	Tert-butoxi	H	4-(piridin-3-ilmetoxi)-fenilo

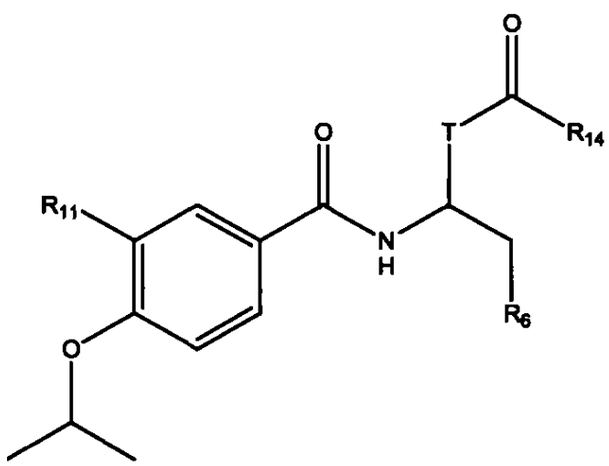


TABLA 4

R_{11}	T	R_{14}	R_6

Cl	$-CH_2NH-$	Aminometilo-	4-(ciclopropil-metoxi)-fenilo-
Cl	$-CH_2-$	Metilamino-	3-clorofenilo-
Cl	$-CH_2NH-$	2-hidracinocarbonil-fenilo-	4-(4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-fenilo
Cl	$-CH_2NH-$	Aminometilo-	4-(1H-benzoimidazol-2-il)-fenilo
Cl	$-CH_2NH-$	Aminometilo-	4-(carbamoil)-fenilo
Cl	$-CH_2NH-$	Aminometilo-	4-(4-isopropil-4,5-dihidro-oxazol-2-il)-fenilo
Cl	$-CH_2NH-$	Aminometilo-	4-(ciclopropilmetoxi)-fenilo-
Cl	$-CH_2O-$	Metilamino	4-(2-ter-butil-1H-imidazol-4-il)-fenilo
Cl	$-CH_2NH-$	Metilamino	4-(2-ter-butil-1H-imidazol-4-il)-fenilo
Ciano	$-CH_2NH-$	Metilamino	4-(4-ter-butil-5-metil-1H-imidazol-2-il)-fenilo
Cl	$-CH_2O-$	Metoxi-	4-(2-ter-butil-1H-imidazol-4-il)-fenilo
Cl	$-CH_2NH-$	Metilo	4-bifenilo
Cl	$-CH_2NH-$	Metilo	Fenilo
Cl	$-CH_2CH_2-$	Metilamino	4-benciloxi-fenilo-
Cl	$-CH_2-$	Metilamino	2-clorofenilo-
Cl	$-CH_2-$	Metilamino	Fenilo
Cl	$-CH_2-$	Metilamino	4-bifenilo-
Cl	$-CH_2CH_2-$	Metilamino	4-benciloxi-fenilo-
Cl	Ausente	Amino	Ter-butoxicarbonilo-
Cl	$-CH_2NH-$	Aminometilo-	4-carbamoil-fenilo-
Cl	$-CH_2NH-$	Aminometilo-	4-(1H-benzoimidazol-2-ilo)-fenilo-
Cl	$-CH_2O-$	2-(metil-amino)-	4-[(2-metilamino-benzoyl)-

		fenilo-	amino]-fenilo-
Cl	Ausente	Amino	Benciloxicarbonilo-
Cl	$-CH_2-$	OH	4-bifenilo-

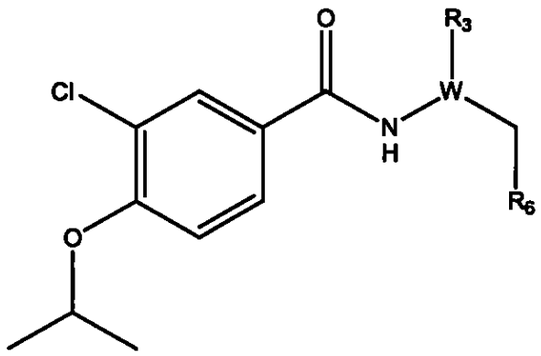


TABLA 5

W	R_3	R_6
CH	Hidrógeno	Ter-butoxicarbonilo-
CH	2-(metilcarbamoil)-etilo-	Fenilo
CH	2-(carboxi)-etilo-	Fenilo
$-CH_2CH-$	Carboxi	Fenilo
N	Metilamino-carbonilo-	2-fenil-3H-benzoimidazol-5-ilo
C	Hidroximetilo-	Hidroxi
C	Hidrógeno	Metilamino-carbonilo-
C	Hidrógeno	(Dimetilamino)-carbonilo-
C	Amino-carbonilo-	(Metilsulfanil)-metilo-
N	Metilamino-carbonilo-	4-benciloxi-3-metioxi-fenilo-
N	Metilamino-carbonilo-	3-benciloxi-fenilo-
N	Metilamino-carbonilo-	4-(benzoilamino)-fenilo-

N	Metilamino-carbonilo-	4-bromofenilo-
N	Metilamino-carbonilo-	2-fenil-tiazol-4-ilo
N	Metilamino-carbonilo-	Fenilo
N	Metilamino-carbonilo-	5-fenil-[1,2,4]oxadiazol-3-ilo
N	Metilamino-carbonilo-	4-(1H-benzoimidazol-2-ilo)-fenilo-
CH	Metil-sulfonilamino-metilo-	4-bifenilo-

TABLA 6

N-[2-(4-benciloxi-fenil)-1-metilcarbamoil-etil]-2,3-dicloro-4-isopropoxi-benzamida
Ácido 3-(3H-imidazol-4-il)-2-(4-trifluormetil-bencenosulfonilamino)-propiónico
N-(2-bifenil-4-il-1-metilcarbamoil-etil)-benzamida
N-(1-carbamoil-2-fenil-etil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida; N-(1-carbamoil-2-fenil-etil)-4-fluor-benzamida
Éster ter-butílico del ácido 4-[2-(4-ter-butoxi-3-cloro-benzoilamino)-2-metilcarbamoil-etil]-benzoico
N-[2-(4-benciloxi-fenil)-1-metilcarbamoil-etil]-3-cloro-4-isopropilamino-benzamida
Ácido 2-bencil-3-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoilamino)-propiónico
[2-(4-benciloxi-fenil)-1-metilcarbamoil-etil]-amida del ácido naftalen-2-carboxílico
[2-(4-benciloxi-fenil)-1-metilcarbamoil-etil]-amida del ácido quinolin-7-carboxílico
[2-(4-benciloxi-fenil)-1-metilcarbamoil-etil]-amida del ácido 1-

isopropil-1H-benzoimidazol-5-carboxílico
5-bifenil-4-ilmetil-2-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-3,5-dihidro-imidazol-4-ona
Éster metílico del ácido 5-bifenil-4-ilmetil-2-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico
Metilamida del ácido 5-bifenil-4-ilmetil-2-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-3H-imidazol-4-carboxílico
4-(4-{4-[2-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol-4-ilmetil]-fenoxi}-[1,2,5]tiadiazol-3-ilo)-morfolina
4-(4-benciloxi-bencil)-2-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-4,5-dihidro-oxazol
3-bifenil-4-ilmetil-5-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-3H-[1,3,4]oxadiazol-2-ona
Metilamida del ácido 1-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoil)-3-(4-yodo-fenil)-pirrolidin-2-carboxílico
Éster metílico del ácido 3-(4-bromo-fenil)-1-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoil)-pirrolidin-2-carboxílico
Metilamida del ácido 3-bifenil-4-ilo-1-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoil)-pirrolidin-2-carboxílico
Metilamida del ácido 1-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoil)-3-fenil-piperidin-2-carboxílico
Metilamida del ácido 1-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoil)-4-fenil-piperidin-2-carboxílico
Metilamida del ácido 1-(3-cloro-4-isopropoxi-benzoil)-4-fenil-piperacin-2-carboxílico
(2-bifenil-4-ilmetil-aciridin-1-ilo)-(3-cloro-4-isopropoxi-fenil)-metanona
3-bifenil-4-il-N-carbamoilmetil-2-(6-cloro-7-isopropoxi-2,4-dioxo-1,4-dihidro-2H-quinazolin-3-ilo)-propionamida

3-bifenil-4-il-N-carbamoilmetil-2-(6-cloro-7-isopropoxi-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-propionamida
3-bifenil-4-ilo-N-carbamoilmetil-2-(8-cloro-7-isopropoxi-4-oxo-4H-quinazolin-3-il)-propionamida
3-cloro-4-isopropoxi-N-(1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-il)-benzamida
3-cloro-4-isopropoxi-N-(4-fenil-pirrolidin-3-il)-benzamida
3-cloro-4-isopropoxi-N-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-ilmetil)-benzamida
3-cloro-4-isopropoxi-N-(1-metil-1H-imidazol-4-ilmetil)-benzamida
3-cloro-4-isopropoxi-N-(2-fenoxi-etil)-benzamida
N-[2-(4-bencil-piperacin-1-il)-etil]-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida
N-(1H-benzoimidazol-2-ilmetil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida
3-cloro-4-isopropoxi-N-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)-benzamida

[00115] En algunas realizaciones, la entidad química es un profármaco, tal como un éster de fosfato, de uno de los compuestos enumerados en las Tablas 1, 2, 3, 4, 5 ó 6. En algunas realizaciones, la entidad química se elige entre dihidrógeno fosfato de (3*S*)-4-[4-(2-acetil-1-metil-1*H*-imidazol-4-il)fenil]-3-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]butilo; y dihidrógeno fosfato de (3*S*)-3-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]butilo.

[00116] Las entidades químicas aquí descritas se pueden preparar siguiendo los procedimientos indicados, por ejemplo, en PCT WO 99/13061, Patente de los EE.UU. n° 6.420.561 y PCT WO 98/56756, cada uno de los cuales se incorpora aquí a modo de referencia. Los materiales de partida y otros reactivos están

disponibles comercialmente, p. ej., de Aldrich Chemical Company, Milwaukee, WI, EE.UU., o pueden prepararse fácilmente por los expertos en el tema utilizando metodologías de síntesis comúnmente empleadas.

[00117] Si no se indica lo contrario, los términos "solvente", "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" significan un solvente inerte en las condiciones de la reacción descrita en relación con los mismos, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares. Si no se indica lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes orgánicos inertes.

[00118] En general, los ésteres de los ácidos carboxílicos pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de esterificación; por ejemplo, pueden prepararse alquilésteres tratando el ácido carboxílico requerido con el alcanol correspondiente, generalmente en medio ácido. Análogamente, las amidas pueden prepararse mediante procedimientos convencionales de formación de amidas; por ejemplo, pueden prepararse tratando con la amina correspondiente un ácido carboxílico activado. Otra alternativa es tratar un alquiléster de cadena corta (por ejemplo un metiléster) del ácido con una amina, lo que da lugar a la amida buscada; opcionalmente en presencia de trimetilaluminio según el procedimiento descrito en Tetrahedron Lett. 48, 4171-4173, (1977). Los grupos carboxilo pueden protegerse como alquilésteres (por ejemplo metilésteres), los cuales pueden

prepararse y eliminarse mediante procedimientos convencionales; un método cómodo para convertir el grupo carbometoxilo en un carboxilo es usar hidróxido de litio acuoso.

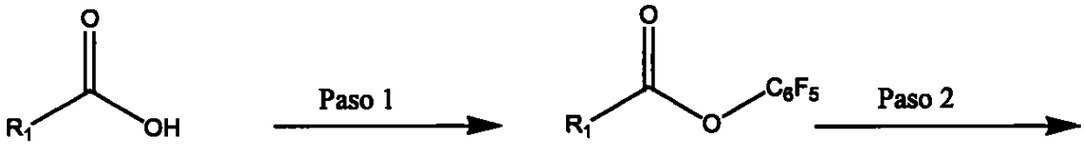
[00119] Las sales y los solvatos que se mencionan en este documento pueden generarse, si es necesario, mediante métodos convencionales propios de esta materia. Por ejemplo, si uno de los compuestos inventados es un ácido, puede prepararse una sal deseada por adición de una base mediante el tratamiento del ácido libre con una base orgánica o inorgánica, como por ejemplo una amina (primaria, secundaria o terciaria); un hidróxido de un metal álcali o alcalinotérreo; o similares. Ejemplos ilustrativos de sales adecuadas son las sales orgánicas derivadas de aminoácidos como la glicina y la arginina; el amoníaco; aminas primarias, secundarias y terciarias (como la etilendiamina) o cíclicas como ciclohexilamina, piperidina, morfolina y piperazina; y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

[00120] Si el compuesto es básico, puede prepararse una sal deseada por adición de un ácido mediante cualquier método idóneo conocido en esta materia, como el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico (como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico o similares) o con un ácido orgánico (como los ácidos acético, maléico, succínico, mandélico, fumárico, malónico, pirúvico, oxálico, glicólico, salicílico, o un ácido de piranosidilo como los ácidos glucurónico o galacturónico, o un alfa hidroxiácido como los

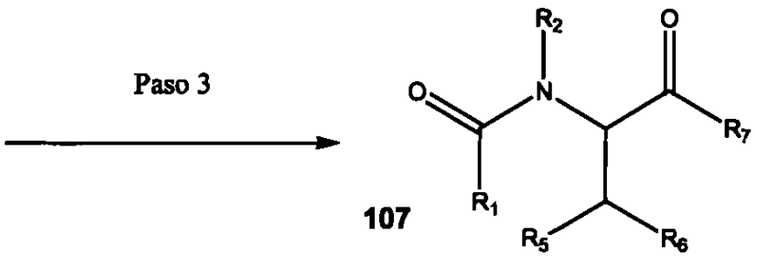
ácidos cítrico o tartárico, o un aminoácido como los ácidos aspártico o glutámico, o un ácido aromático como los ácidos benzoico o cinámico, o un ácido sulfónico como los ácidos p-toluensulfónico, metansulfónico, etansulfónico, o similares.

[00121] El aislamiento y la purificación de las entidades químicas e intermedios descritos en este documento pueden llevarse a cabo, si se desea, mediante cualquier procedimiento idóneo de separación o purificación, como por ejemplo filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa delgada o capa gruesa, o una combinación de dichos procedimientos. Pueden obtenerse ejemplos específicos de procedimientos idóneos de separación y aislamiento acudiendo a los ejemplos que se mencionan a continuación. No obstante, por supuesto que pueden usarse también otros métodos equivalentes de separación o aislamiento.

Esquema de reacción 1



101 **105**

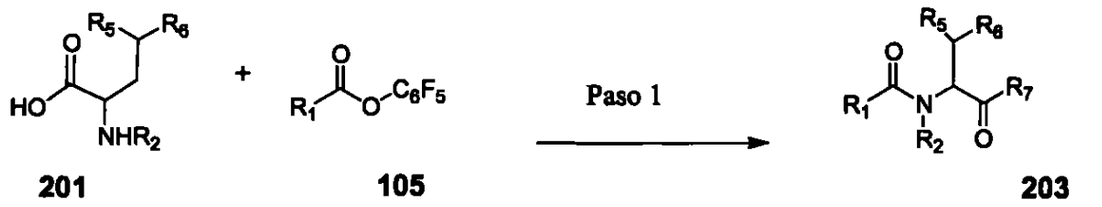


107

[00122] En cuanto al esquema de reacción 1, paso 1, a una solución de un compuesto de la Fórmula 103 en un solvente inerte como el DCM se le agrega un exceso (por ejemplo unos 1,2 equivalentes) de pentafluortrifluoracetato y una base como la trietilamina a una temperatura de alrededor de 0 °C. Se agita la mezcla de reacción durante aproximadamente 1 hora. El producto, un compuesto de la fórmula 105, se aísla y purifica.

[00123] En cuanto al esquema de reacción 1, paso 2, a una solución de un compuesto de la Fórmula 105 en un solvente polar aprótico se le agrega un exceso (por ejemplo unos 1,2 equivalentes) de un compuesto de la fórmula $R_7(CO)$-$CH(NHR_2)$-$CH(R_5)(R_6)$ y una base como por ejemplo la *N*, *N*-diisopropiletilamina. La reacción se monitorea (por ejemplo mediante LC/MS) para obtener un compuesto de la Fórmula 107 en el que R_7 es NH_2, el cual se aísla y (opcionalmente) se purifica.

Esquema de reacción 2



201 **105** **203**

[00124] En cuanto al esquema de reacción 2, a una solución de un compuesto de la Fórmula 201 en un solvente polar aprótico como la DMF se le agrega un exceso (por ejemplo unos 1,2 equivalentes) de un compuesto de la Fórmula 105 y una base como por ejemplo la diisopropiletilamina, a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se monitorea (por ejemplo mediante LC/MS). Una vez finalizada la reacción, se agrega a la solución de reacción una amina primaria o secundaria en un solvente inerte como el THF y el HBTU. Se agita la mezcla de reacción durante aproximadamente 2 días. El producto, un compuesto de la Fórmula 203 en el que el R_7 es un grupo amino opcionalmente sustituido, se aísla y purifica.

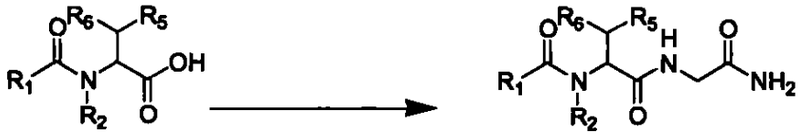
[00125] En ciertas realizaciones, el R_6 del compuesto de la Fórmula 203 es haluro, alquilhaluro o arilhaluro. Este haluro puede convertirse a otros sustituyentes mediante diversas reacciones que usen técnicas conocidas en esta materia y que se describen en los ejemplos que figuran a continuación.

[00126] En otras realizaciones, el R_6 de un compuesto de la Fórmula 203 es una alquilamina o arilamina. Nuevamente, la fracción amina puede estar alquilada, acilada, convertirse en una

sulfonamida o similares, mediante técnicas conocidas en esta materia que se describen con más detalle a continuación.

[00127] Asimismo, en otras realizaciones, el R_6 de un compuesto de la Fórmula 203 es un alquilalcohol o un arilalcohol. El grupo hidroxilo puede convertirse al éter o éster correspondiente mediante técnicas conocidas en esta materia.

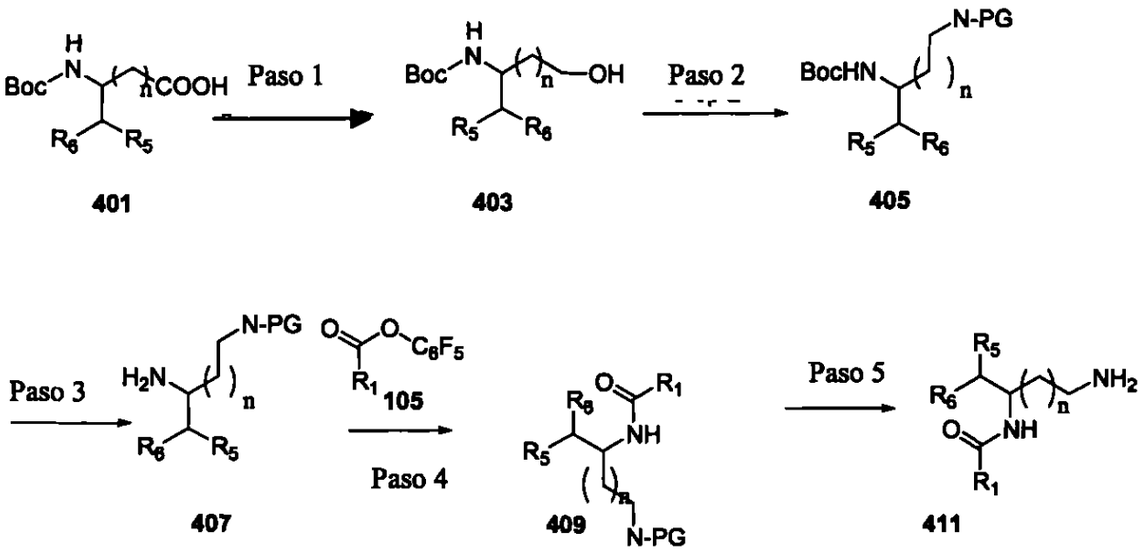
Esquema de reacción 3



301 303

[00128] En cuanto al esquema de reacción 3, a una solución de un compuesto de la Fórmula 301 en un solvente polar aprótico como la DMF se le agrega clorhidrato de glicinamida, una base como la diisopropiletilamina y HBTU. Se agita la mezcla de reacción durante aproximadamente 15 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 303, se aísla y purifica.

Esquema de reacción 4



401 403 405 407 409 411

[00129] En cuanto al esquema de reacción 4, paso 1, a una solución agitada de un compuesto de la Fórmula 401 en la que n es 0, 1 ó 2 en un solvente inerte como el THF a una temperatura de unos 0 °C se le agrega un exceso (como por ejemplo unos 2 equivalentes) de LAH (como por ejemplo una solución 1,0 M en THF). Luego de agitar durante unas 2 horas, el producto (un compuesto de la fórmula 403) se aísla y se usa sin purificación ulterior.

[00130] En cuanto al esquema de reacción 4, paso 2, a una solución agitada de un compuesto de la Fórmula 403 en un solvente inerte como el THF se le agrega un exceso (por ejemplo unos 1,1 equivalentes) de isoindol-1,3-diona y trifenilfosfina. Posteriormente se agrega gota a gota un exceso (como por ejemplo unos 1,1 equivalentes) de DEAD y la reacción se agita durante unos 30 minutos. El producto, un compuesto de la Fórmula 405, se aísla y purifica.

[00131] En cuanto al esquema de reacción 4, paso 3, se retira en ese momento el grupo protector de Boc para formar la amina libre correspondiente. Una persona versada en la materia apreciará que esto debe hacerse de modo que se deje intacto el otro grupo amino protegido. Por ejemplo, a una solución del compuesto de la Fórmula 405 en un solvente apolar aprótico como el DCM se le agrega un ácido, como por ejemplo el TFA, a temperatura ambiente. Se agita la mezcla de reacción durante aproximadamente 20 minutos. El producto, un compuesto de la Fórmula 407, se aísla y se usa sin purificación adicional.

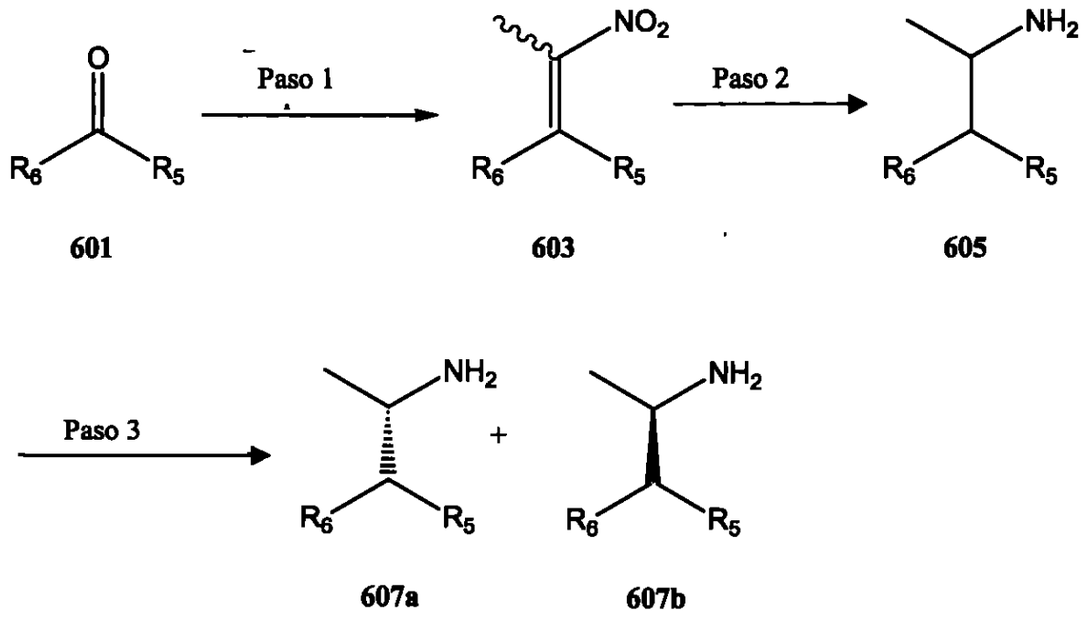
[00132] En cuanto al esquema de reacción 4, paso 4, a una solución de un compuesto de la Fórmula 407 en un solvente inerte como la DMF se le agrega un compuesto de la Fórmula 105 y una base como por ejemplo la diisopropiletilamina, a temperatura ambiente. Se mantiene la mezcla de reacción en agitación durante la noche. El producto, un compuesto de la Fórmula 409, se aísla y purifica.

[00133] En cuanto al esquema de reacción 4, paso 5, el grupo protector (PG) de la amina se elimina en este momento. Si el grupo protector de la amina (PG) es una ftalimida, puede eliminarse según se indica a continuación. A una solución del compuesto de la Fórmula 409 en un solvente polar aprótico como el metanol se le agrega un exceso (como por ejemplo unos 10 equivalentes) de hidrato de hidrazina. La mezcla de reacción se agita a unos 50 °C durante aproximadamente 5 horas, y posteriormente se enfría hasta la temperatura ambiente. El producto, un compuesto de la Fórmula 411, se aísla y, opcionalmente, se purifica. Las condiciones para la eliminación de otros grupos protectores son conocidas para las personas versadas en la materia.

[00134] La amina libre de un compuesto de la fórmula 411 puede acilarse, alquilarse, someterse a alquilación reductora o puede sulfonarse mediante métodos conocidos para las personas versadas en la materia.

[00135]

Esquema de reacción 5



[00136] En ciertos compuestos de la invención, es posible que se prefiera una estereoconfiguración en particular para el compuesto de la Fórmula I-XIII. A efectos de brevedad en el resto de la descripción de la síntesis de compuestos de la Fórmula I-XIII, debería entenderse que para producir el producto correspondiente puede usarse tanto un solo isómero como una mezcla de isómeros.

[00137] Pueden obtenerse estereoisómeros particulares a partir de mezclas mediante métodos conocidos en la materia. Por ejemplo, para ciertas realizaciones se disuelve una amina libre de la Fórmula 605 en un solvente orgánico inerte (como por ejemplo el IPA) y se calienta a 60 °C. En otro recipiente se disuelve un agente de resolución (como el ácido dibenzoil-D-tartárico), por

ejemplo en el mismo solvente caliente, y posteriormente se agrega rápidamente (con agitación) a la solución caliente que contiene la amina. Se deja que cristalice la mezcla de la reacción mediante enfriamiento a temperatura ambiente durante 16 horas bajo agitación continua. Se aísla y purifica de la manera habitual el isómero deseado.

[00138] En algunas realizaciones puede prepararse una amina con actividad óptica de la Fórmula 607 a partir del arilaldehído correspondiente, tal como se muestra en el esquema de reacción 5.

[00139] En cuanto al esquema de reacción 5, paso 1, se calienta hasta aproximadamente el reflujo durante unas 8 horas una solución de un compuesto de la fórmula 601 y un exceso de acetato de amonio en nitroetano. El producto, un compuesto de la fórmula 603, se aísla y (opcionalmente) se purifica.

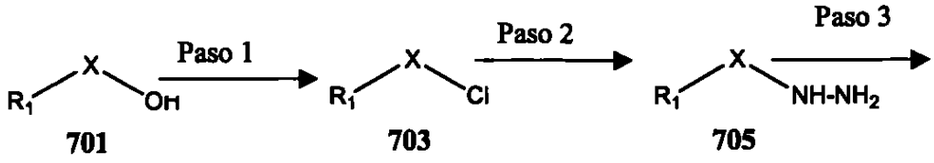
[00140] En cuanto al esquema de reacción 5, paso 2, a una solución a unos 0 °C de un agente reductor como el hidruro de boro y sodio en un solvente inerte como el tetrahidrofurano se le agrega un exceso (por ejemplo unos 1,2 equivalentes) de un complejo de borano-tetrahidrofurano. La solución resultante se agita a temperatura ambiente durante unos 15 minutos. Se agrega gota a gota un compuesto de la Fórmula 603 en un solvente inerte como el tetrahidrofurano, y posteriormente se somete a reflujo la solución durante aproximadamente 4 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 605, se aísla y (opcionalmente) se purifica.

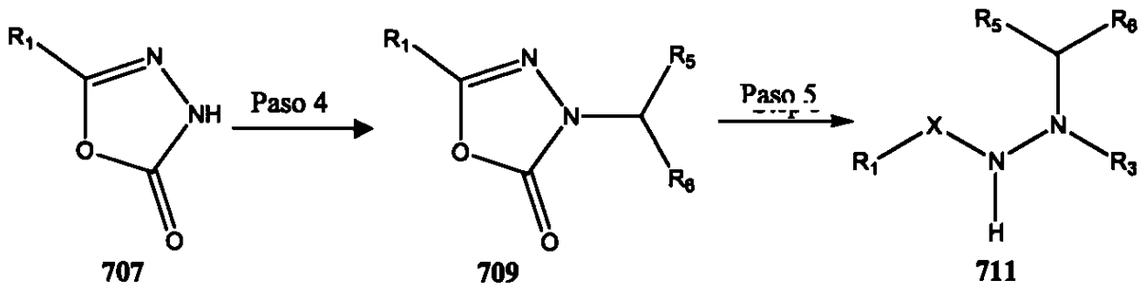
[00141] La amina de la Fórmula 605 puede resolverse

posteriormente usando técnicas conocidas en la materia. Por ejemplo, se satura con ácido clorhídrico gaseoso una solución a 0°C de la amina de la Fórmula 605 en un solvente inerte como por ejemplo el acetato de etilo. La sal resultante se retira por filtración y se seca al vacío. Se agrega lentamente la sal sódica de la *L*-N-acetilleucina a una solución acuosa agitada de la sal mencionada anteriormente. Los cristales se forman durante la noche y se eliminan por filtración, se lavan con una pequeña cantidad de agua fría y se recristalizan a partir de metanol absoluto. La sal cristalina de la Fórmula 607a se aísla y opcionalmente se purifica.

[00142] Los licores madre, que tenían gran cantidad de un compuesto de la fórmula 607b, se combinan, se alcalinizan a fondo y se lavan tres veces con dietil éter. Se lavan con agua las capas orgánicas combinadas y se secan poniéndolas sobre sulfato de sodio. Se hace pasar ácido clorhídrico a través de la solución hasta que finaliza la precipitación de la sal de clorhidrato. Este mismo procedimiento puede aplicarse con la sal de la *D*-N-acetilleucina. El compuesto cristalino de la Fórmula 607b se aísla y opcionalmente se purifica.

Esquema de reacción 6





707 709 711

[00143] En cuanto al esquema de reacción 6, paso 1, a una solución de un compuesto de la Fórmula 701 en un solvente polar prótico como el metanol se le agrega un exceso (por ejemplo unos 2 equivalentes) de $SOCl_2$. Luego de mantenerlo en agitación durante la noche a temperatura ambiente, el producto, un compuesto de la Fórmula 703, se aísla y se usa sin purificación adicional.

[00144] En cuanto al esquema de reacción 6, paso 2, a una solución de un compuesto de la fórmula 703 en un solvente polar prótico como el etanol se le agrega un exceso (por ejemplo unos 5 equivalentes) de $N_2H_4 \bullet H_2O$. Se agita y calienta a reflujo la mezcla de reacción durante aproximadamente 3 horas. Una vez enfriado el producto, un compuesto de la Fórmula 705, se aísla y purifica.

[00145] En cuanto al esquema de reacción 6, paso 3, a una solución de un compuesto de la Fórmula 705 en un solvente inerte como el THF se le agrega un exceso (por ejemplo unos 1,1 equivalentes) de carbonildiimidazol. Se agita y calienta a reflujo la mezcla de reacción durante aproximadamente 1,5 horas. Una vez enfriado el producto, un compuesto de la Fórmula 707, se aísla y purifica.

[00146] En cuanto al esquema de reacción 6, paso 4, a una solución de un compuesto de la Fórmula 707 en un solvente inerte como el acetonitrilo se le agrega un exceso (por ejemplo unos 1,1 equivalentes) de R_5R_6CH-Z (donde Z es un grupo saliente) y una base como por ejemplo el K_2CO_3. La mezcla de reacción se calienta con microondas hasta unos 80°C durante unos 30 minutos, y posteriormente se filtra y se concentra en vacío. El producto, un compuesto de la Fórmula 709, se aísla y (opcionalmente) se purifica.

[00147] En cuanto al esquema de reacción 6, paso 5, a un compuesto de la Fórmula 709 se le agrega un exceso de una amina primaria en un solvente inerte como por ejemplo el THF. La mezcla de reacción se calienta con irradiación de microondas hasta alrededor de 100°C durante aproximadamente 4 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 711, se aísla y purifica.

[00148] En cuanto al esquema de reacción 7, paso 1, a una suspensión de polvo de zinc en un solvente aprótico polar desgooificado seco tal como DMF, fue activado usando técnicas conocidas en la técnica y que se describen mejor en el ejemplo siguiente. Se agregó 1,2-dibromoetano a la solución de zinc bajo nitrógeno. La mezcla fue calentada usando una pistola de calor por aproximadamente 30 segundos hasta que el gas empieza a evolucionar de la solución, indicando la activación del zinc. La mezcla se dejó entonces enfriar hasta temperatura ambiente seguida por la adición de TMSCI, y se dejo agitar a temperatura ambiente por 30 minutos. Se agregó una solución de un compuesto de fórmula 701 en un solvente aprótico, polar desgasificado seco,

tal como DMF a la solución de zinc, y la mezcla de reacción se agita por 1 hora a temperatura ambiente. La solución de 702 se usa para el siguiente paso.

[00149] En cuanto al esquema de reacción 7, paso 2, a una solución de 702 se le agregó una solución de un compuesto de fórmula 703 (en donde X_1 es Br o I) en un solvente aprótico, polar desgasificado seco, tal como DMF, y un catalizador de paladio y un ligando tal como $Pd_2(dba_3)$, y tri-o-tolilfosfina. La mezcla de reacción se agitó por 3 horas. El producto, un compuesto de fórmula 704 es aislado y purificado.

[00150] Una vez sintetizadas, las entidades químicas de la invención encuentran uso en diversas aplicaciones que implican la alteración de la mitosis. Como apreciarán las personas versadas en la materia, la mitosis puede ser alterada en diversas formas; es decir, se puede afectar la mitosis tanto mediante el aumento como mediante la disminución de la actividad de un componente de la ruta mitótica. Dicho de otra manera, la mitosis puede afectarse (por ejemplo, interrumpirse) mediante la alteración del equilibrio, ya sea mediante la inhibición o la activación de ciertos componentes. Para alterar la meiosis pueden usarse métodos parecidos.

[00151] En algunas realizaciones, las entidades químicas de la invención se usan para inhibir la formación del huso mitótico, causando así una interrupción prolongada del ciclo celular en la mitosis. En este contexto, el término "inhibir" significa la disminución o interferencia de la formación del eje mitótico o el causar una disfunción del huso mitótico. En este documento,

el término "formación del huso mitótico" significa la organización de los microtúbulos en estructuras bipolares por parte de las cinesinas mitóticas. En este documento, el término "disfunción del huso mitótico" significa la interrupción de la mitosis.

[00152] Las entidades químicas de la invención se unen a una o más cinesinas mitóticas, y/o inhiben la actividad de ésta(s). En algunas realizaciones, la cinesina mitótica es humana, aunque las entidades químicas pueden usarse para unirse a las cinesinas mitóticas de otros organismos o para inhibir la actividad de éstas. En este contexto, el término "inhibir" significa aumentar o disminuir la separación de los polos, lo que causa malformación (es decir, el desbordamiento) de los polos del huso mitótico, u otras perturbaciones morfológicas del huso mitótico. En la definición de "cinesina mitótica" a estos efectos también se incluyen variantes o fragmentos de dicha proteína y, más concretamente, el dominio motor de dicha proteína.

[00153] Las entidades químicas de la invención se usan para tratar enfermedades relacionadas con la proliferación celular. Estas enfermedades que pueden tratarse con las entidades químicas descritas en este documento incluyen, sin limitación a éstas, el cáncer (que se comenta con más detalle a continuación), las enfermedades autoinmunes, los trastornos fúngicos, la artritis, el rechazo de injertos, la enfermedad inflamatoria intestinal, la proliferación celular inducida tras procedimientos médicos (incluidos entre otros la cirugía y la angioplastia), y similares. El tratamiento comprende la inhibición de la

proliferación celular. Se aprecia que en algunos casos, las células podrían no estar en un estado anormal y a pesar de ello requerir tratamiento. Por tanto, en algunas realizaciones, la invención descrita en este documento comprende la aplicación a células o a personas afectadas (o sujetas a la posibilidad inminente de verse afectadas) por cualquiera de esos trastornos o estados.

[00154] Se estima que las entidades químicas, las formulaciones farmacéuticas y los métodos descritos en este documento son especialmente útiles para el tratamiento del cáncer, incluidos los tumores sólidos como los carcinomas de piel, mama, cerebro, cervicouterino, el carcinoma de testículo, etc. Más concretamente, los tipos de cáncer que se pueden tratar incluyen, sin limitación:

- Cardíacos: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mixoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma;
- Pulmón: carcinoma broncogénico (de células pavimentosas, microcítico no diferenciado, macrocítico no diferenciado, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma;
- Gastrointestinal: esófago (carcinoma de células pavimentosas, adenocarcinoma, leiomiosarcoma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomiosarcoma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoides, vipoma), intestino delgado

(adenocarcinoma, linforma, tumores carcinoides, sarcoma de Karposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma velloso, hamartoma, leiomioma);

- Tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células pavimentosas, carcinoma de células de transición, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículos (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoides, lipoma);
- Hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma;
- Hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linforma maligno (sarcoma de células reticulares), mieloma múltiple, cordoma maligno de células gigantes, osteocrondroma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes;
- Sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteitis deformans), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma,

retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de la médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma);

- Ginecológicos: útero (carcinoma endometrial), cervicouterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma no clasificado], tumores de células granulosas-tecales, tumores de las células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células pavimentosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células transparentes, carcinoma de células pavimentosas, sarcoma botrioide (rabdomiosarcoma embrionario], trompas de Falopio (carcinoma);
- Hematológicos: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, trastornos mieloproliferativos, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin [linforma maligno];
- Piel: melanoma maligno, carcinoma basocelular, carcinoma de células pavimentosas, sarcoma de Karposi, moles de nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y
- Glándulas suprarrenales: neuroblastoma.

Según se utiliza en este documento, el tratamiento del cáncer comprende el tratamiento de las células cancerosas, incluidas las células afectadas por cualquiera de los padecimientos indicados anteriormente. Por lo tanto, el término

"célula cancerosa", tal como se usa en este documento, abarca a una célula afectada por cualquiera de las afecciones indicadas anteriormente.

[00155] Otro aspecto útil de la invención es un juego o conjunto que contenga por lo menos una entidad química descrita en este documento y un prospecto u otro tipo de etiquetado que contenga instrucciones de uso en las que se trate una enfermedad relacionada con la proliferación celular mediante la administración de una cantidad eficaz de, por lo menos, una entidad química. En concreto, la entidad química presente en el juego de la invención se administra en forma de una o más dosis para un ciclo de tratamiento de una enfermedad relacionada con la proliferación celular, donde cada dosis es una formulación farmacéutica que incluye un excipiente farmacéutico y, por lo menos, una entidad química descrita en este documento.

[00156] En general, para el ensayo de la actividad moduladora de la cinesina mitótica, bien una cinesina mitótica o bien por lo menos una entidad química descrita en este documento está unida a un soporte insoluble de una manera tal que no puede difundirse; donde el soporte insoluble presenta zonas aisladas de recepción de muestras (por ejemplo, una placa de microtitulación, una disposición, etc.). El soporte insoluble puede estar fabricado de cualquier composición al que pueda unirse la muestra, está bien separado del material soluble, y por lo demás es compatible con el método general de exploración. La superficie de dichos soportes puede ser sólida o porosa, y puede tener cualquier forma que resulte conveniente. Algunos ejemplos

de soportes insolubles idóneos son: placas de microtitulación, disposiciones, membranas y perlas. Los mismos suelen ser de vidrio, plástico (por ejemplo, poliestireno), polisacáridos, nylon o nitrocelulosa, Teflon™, etc. Las placas de microtitulación y las disposiciones son especialmente convenientes debido a que puede realizarse simultáneamente un gran número de ensayos usando pequeñas cantidades de reactivos y muestras. La forma particular de unión de la muestra no es esencial siempre que sea compatible con los reactivos y los métodos generales de la invención, mantenga la actividad de la muestra y no sea difundible. Entre los métodos particulares de unión está el uso de anticuerpos (que no bloqueen estéricamente ni al sitio de unión al ligando ni a la secuencia de activación cuando la proteína se una al soporte), unión directa a soportes "pegajosos" o iónicos, enlaces químicos, la síntesis de una proteína o agente en la superficie, etc. Tras la unión de la muestra, el material restante que no se ha unido se elimina mediante enjuague. Posteriormente, las zonas de recepción de muestra pueden bloquearse mediante incubación con seroalbúmina bovina, caseína u otra proteína inocua u otra fracción.

[00157] Las entidades químicas de la invención pueden usarse por sí mismas para inhibir la actividad de una cinesina mitótica. En algunas realizaciones, por lo menos una entidad química de la invención se combina con una cinesina mitótica y se ensaya la actividad de la cinesina mitótica. La actividad de la cinesina es conocida en la materia e incluye por lo menos una de las siguientes: la capacidad de afectar la hidrólisis del ATP; la

unión a microtúbulos; deslizamientos y polimerización/despolimerización (efectos sobre la dinámica de los microtúbulos); unión a otras proteínas del huso; unión a proteínas implicadas en el control del ciclo celular; servir como sustrato de otras enzimas, como las cinasas o proteasas; y actividades celulares específicas de las cinesinas, como la separación de los polos.

[00158] Los métodos para la realización de los ensayos de motilidad son bien conocidos para las personas versadas en la materia. (Véase por ejemplo, Hall, et al. (1996), Biophys. J., 71: 3467-3476, Turner et al., 1996, AnaL Biochem. 242 (1):20-5; Gittes et al., 1996, Biophys. J. 70(l): 418-29; Shirakawa et al., 1995, J. Exp. BioL 198: 1809-15; Winkelmann et al., 1995, Biophys. J. BioL 68: 2444-53; Winkelmann et al., 1995, Biophys. J. 68: 72S.)

[00159] También pueden utilizarse métodos conocidos en la materia para determinar la actividad hidrolítica de la ATPasa. Se usan ensayos idóneos basados en una solución. La patente 6.410.254 de los EE.UU., que se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad, describe dichos ensayos. Alternativamente, pueden usarse métodos convencionales. Por ejemplo, puede cuantificarse la liberación de P_i a partir de la cinesina (y más particularmente, el dominio motor de una cinesina mitótica). En algunas realizaciones, el ensayo de actividad hidrolítica de la ATPasa usa PCA (ácido perclórico) 0,3 M y reactivo verde de malaquita (molibdato de sodio (II) 8,27 mM, oxalato de verde de malaquita 0,33 mM y Triton X-1 00 0,8 mM).

Para realizar el ensayo se secan 10 µl de la mezcla de reacción en 90 µl de PCA 0,3 M frío. Se usan patrones de fosfato para que los datos puedan convertirse a mM de fosfato inorgánico liberado. Cuando se han templado en PCA todas las reacciones y patrones, se agregan 100 µl de reactivo verde de malaquita a los pocillos pertinentes de, por ejemplo, una placa de microtitulación. La mezcla se desarrolla durante 10-15 minutos y se lee la placa a una absorbancia de 650 nm. Si se habían usado patrones de fosfato, pueden convertirse las lecturas de absorbancia a mM de P_i y puede obtenerse una curva con el tiempo. Además, entre los ensayos de ATPasa conocidos en la materia está el ensayo de la luciferasa.

[00160] La actividad ATPasa de los dominios motores de la cinesina pueden también usarse para monitorear los efectos de los agentes, y son bien conocidos para las personas versadas en la materia. En algunas realizaciones, los ensayos de ATPasa de la cinesina se llevan a cabo en ausencia de microtúbulos. En algunas realizaciones, los ensayos de ATPasa se llevan a cabo en presencia de microtúbulos. En los ensayos descritos anteriormente pueden detectarse diversos tipos de agentes. En algunas realizaciones, el efecto de un agente es independiente de la concentración de microtúbulos y ATP. En algunas realizaciones, el efecto de los agentes sobre la cinesina ATPasa puede disminuirse mediante el aumento de las concentraciones de ATP, microtúbulos o ambos. En algunas realizaciones, el efecto de un agente se aumenta mediante el aumento de las concentraciones de ATP, de microtúbulos o de ambos.

[00161] Las entidades químicas que inhiben *in vitro* la actividad bioquímica de una cinesina mitótica pueden ser seleccionadas *in vivo*. Los métodos de selección *in vivo* abarcan los ensayos de distribución del ciclo celular, viabilidad celular o la presencia, morfología, actividad, distribución o número de los husos mitóticos. Los métodos para monitorear la distribución del ciclo celular de una población de células, por ejemplo mediante citometría de flujo, son bien conocidos para las personas versadas en la materia, al igual que los métodos para determinar la viabilidad celular. Véase por ejemplo la patente 6.437.115 de los EE.UU., que se incorpora al presente documento como referencia en su totalidad. Los métodos microscópicos para el monitoreo de la formación y malformación del huso son bien conocidos por las personas versadas en la materia (véase por ejemplo Whitehead and Rattner (1998), J. Cell Sci. 111:2551-61; Galgio et al, (1996) J. Cell Biol., 135:399-414), todos ellos incorporados al presente documento como referencia en su totalidad.

[00162] Las entidades químicas de la invención inhiben una o más cinesinas mitóticas. Una medida de la inhibición es la IC_{50}, definida como la concentración de la entidad química a la cual la actividad de la cinesina mitótica disminuye en un 50% comparada con un control. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una IC_{50} de menos de 1 mM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una IC_{50} de menos de 100 µM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química

presente (por lo menos una) tiene una IC_{50} de menos de 10 µM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una IC_{50} de menos de 1 µM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una IC_{50} de menos de 100 nM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una IC_{50} de menos de 10 nM aproximadamente. La medición de la IC_{50} se realiza mediante un ensayo de ATPasa como se describe en este documento.

[00163] Otra medida de la inhibición es la K_i. Para entidades químicas cuyas IC_{50} son menores a 1 µM, la K_i o K_d se define como la constante de la velocidad de disociación para la interacción con una cinesina mitótica de los compuestos descritos en el presente documento. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una K_i de menos de 100 µM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una K_i de menos de 10 µM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una K_i de menos de 1 µM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una K_i de menos de 100 nM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una K_i de menos de 10 nM aproximadamente.

[00164] La K_i para una entidad química se determina a partir de la IC_{50} con base en tres premisas y la ecuación de Michaelis-

Menten. En primer lugar, únicamente una molécula del compuesto se une a la enzima, y no hay cooperatividad. En segundo lugar, las concentraciones de enzima activa y del compuesto analizado son conocidas (es decir, no hay cantidades significativas de impurezas o formas inactivas en las preparaciones). En tercer lugar, la proporción enzimática del complejo enzima-inhibidor es igual a cero. Los datos de la proporción (es decir, concentración del compuesto) se ajustan a la ecuación:

$$V = V_{max} E_0 \left[I - \frac{(E_0 + I_0 + Kd) - \sqrt{(E_0 + I_0 + Kd)^2 - 4 E_0 I_0}}{2E_0} \right]$$

donde V es la proporción observada, V_{max} es la proporción de la enzima libre, I_0 es la concentración del inhibidor, E_0 es la concentración de la enzima y K_d es la constante de disociación del complejo enzima-inhibidor.

[00165] Otra medida de la inhibición es la GI_{50}, definida como la concentración de la entidad química que da lugar a una disminución del 50% en la tasa de crecimiento celular. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una GI_{50} de menos de 1 mM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una GI_{50} de menos de 20 μM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una GI_{50} de menos de 10 μM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una GI_{50} de menos de 1 μM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una)

tiene una GI_{50} de menos de 100 nM aproximadamente. En algunas realizaciones, la entidad química presente (por lo menos una) tiene una GI_{50} de menos de 10 nM aproximadamente. La medición de la GI_{50} se realiza mediante un ensayo de proliferación celular como el descrito en el presente documento. Se ha descubierto que las entidades químicas de esta clase inhiben la proliferación celular.

[00166] La potencia in vitro de inhibidores de moléculas pequeñas se determina, por ejemplo, mediante el ensayo con células de cáncer de ovario humano (SKOV3) para determinar su viabilidad tras una exposición de 72 horas a una serie de diluciones de 9 puntos del compuesto. La viabilidad celular se determina mediante la medición de la absorbancia de la formazona, un producto que se genera por la biorreducción del MTS/PMS, un reactivo comercial. Cada punto de la curva de dosis-respuesta se calcula como porcentaje de las células de control no tratadas al cabo de 72 horas menos la absorción de fondo (muerte celular completa).

[00167] Los compuestos antiproliferativos que se han usado exitosamente en el tratamiento hospitalario del cáncer (quimioterapias contra el cáncer) tienen unas GI_{50} muy variadas. Por ejemplo, en células A549, la GI_{50} del paclitaxel es de 4 nM, la de la doxorubicina es de 63 nM, la del 5-fluoruracilo es de 1 μM y la de la hidroxiurea es de 500 μM (datos aportados por el Instituto Nacional del Cáncer, Programa de Desarrollo de Medicamentos (*National Cancer Institute, Developmental Therapeutic Program*), http://dtp.nci.nih.gov/). Por lo tanto, los

compuestos que inhiben la proliferación celular, independientemente de la concentración que indique inhibición, tienen el potencial de ser útiles en la clínica.

[00168] Para usar las entidades químicas de la invención en un método de cribado para compuestos que se unan a la cinesina mitótica, la cinesina mitótica está unida a un soporte y al ensayo se le agrega un compuesto de la invención. Alternativamente, la entidad química de la invención está unida al soporte y se agrega una cinesina mitótica. Las clases de compuestos entre las cuales pueden buscarse nuevos agentes de unión son, entre otras, los anticuerpos específicos, los agentes de unión no naturales identificados durante la exploración de de quimiotecas, análogos de péptidos, etc. Son de interés especial los ensayos de exploración para agentes candidatos que tienen una toxicidad baja para las células humanas. Con este fin puede usarse una amplia gama de ensayos, entre ellos los ensayos *in vitro* de unión entre proteínas marcadas, los ensayos de cambios en la movilidad electroforética, los inmunoensayos de unión a proteínas, los ensayos funcionales (ensayos de fosforilación, etc.) y similares.

[00169] La determinación de la unión de las entidades químicas de la invención a una cinesina mitótica puede realizarse de diversas maneras. En algunas realizaciones, la entidad química se marca, por ejemplo, con una fracción fluorescente o radioactiva, y la unión se determina directamente. Por ejemplo, esto puede hacerse adhiriendo una cinesina mitótica entera o una porción de la misma a un soporte sólido, agregando un compuesto

de prueba marcado (por ejemplo una entidad química de la invención en la cual cuando menos un átomo haya sido sustituido por un isótopo detectable), aclarando el exceso de reactivo y determinando si la cantidad de marcado es la que hay en el soporte sólido.

[00170] En el presente documento, el término "marcado" significa que el compuesto está marcado directa o indirectamente con un marcador que brinda una señal detectable, como por ejemplo un radioisótopo, un marcador fluorescente, una enzima, anticuerpos, partículas como por ejemplo las partículas magnéticas, un marcador quimioluminiscente, moléculas de unión específica, etc. Las moléculas de unión específica abarcan los pares, como por ejemplo la biotina y la estreptavidina, la digoxina y la antidigoxina, etc. Para los miembros de unión específicos, en general el miembro complementario está marcado con una molécula que permite la detección de conformidad con procedimientos conocidos, como los reseñados anteriormente. El marcador puede brindar directa o indirectamente una señal detectable.

[00171] En algunas realizaciones, sólo está marcado uno de los componentes. Por ejemplo, las proteínas de cinesina pueden estar marcadas en las posiciones de la tirosina mediante ^{125}I o con fluoróforos. Alternativamente, es posible que esté marcado más de un componente con diversas marcas; por ejemplo, usando el ^{125}I para las proteínas y un fluoróforo para los agentes antimitóticos.

[00172] Las entidades químicas de la invención también pueden

usarse como competidores para el cribado de otros candidatos a fármaco. Tal como se usan en el presente documento, los términos "candidato a agente" o "candidato a fármaco" o sus equivalentes gramaticales describen cualquier molécula (por ejemplo una proteína, un oligopéptido, una molécula orgánica pequeña, un polisacárido, un polinucleótido, etc.) que vaya a ser sometido a pruebas para ver su actividad biológica. Es posible que sean capaces de alterar directa o indirectamente el fenotipo de proliferación celular o la expresión de una secuencia de proliferación celular, incluidas tanto las secuencias de ácidos nucleicos como las secuencias de proteínas. En otros casos, se investiga la alteración de la unión a proteínas y/o actividad de la proliferación celular. Este tipo de exploraciones puede realizarse en presencia o en ausencia de microtúbulos. En caso de que se investigue la unión a proteínas o la actividad, algunas realizaciones concretas excluyen moléculas de las que ya se sabe que se unen a dicha proteína en particular, por ejemplo, estructuras poliméricas como los microtúbulos y fuentes de energía como el ATP. Las realizaciones particulares de ensayos que se indican en el presente documento abarcan los candidatos a agente que no se unen a la proteína de proliferación celular en su estado endógeno nativo, agentes que en el presente documento se denominan "exógenos". En algunas realizaciones, entre los agentes exógenos se excluyen los anticuerpos frente a la cinesina mitótica.

[00173] Los agentes candidatos pueden abarcar numerosas clases químicas, si bien suelen se compuestos orgánicos pequeños cuyo

peso molecular es mayor de 100 y menor de 2.500 daltons, aproximadamente. Los agentes candidatos comprenden los grupos funcionales necesarios para la interacción estructural con las proteínas, en especial las uniones por enlace de hidrógeno y las uniones lipofílicas, y suelen incluir por lo menos un grupo amino, carbonilo, hidroxilo, éter o carboxilo, en general por lo menos dos de los grupos químicos funcionales. Los candidatos a agente a menudo comprenden estructuras carbonadas cíclicas o heterocíclicas y/o estructuras aromáticas o poliaromáticas sustituidas con uno o más de los grupos funcionales mencionados anteriormente. Los agentes candidatos también se encuentran entre las biomoléculas, entre ellas péptidos, sacáridos, ácidos grasos, esteroides, purinas, pirimidinas, derivados, análogos estructurales y combinaciones de los mismos.

[00174] Los agentes candidatos se obtienen a partir de una amplia variedad de fuentes, incluidas las quimiotecas de compuestos sintéticos o naturales. Por ejemplo, se encuentran disponibles numerosas formas de síntesis aleatoria o dirigida para una amplia variedad de compuestos orgánicos y biomoléculas, incluida la expresión de oligonucleótidos aleatorios. Alternativamente, se dispone de colecciones de compuestos naturales en forma de extractos de bacterias, hongos, plantas y animales, o dichas colecciones pueden obtenerse fácilmente. Además, por medios convencionales químicos, físicos y bioquímicos pueden modificarse fácilmente las colecciones de compuestos químicos obtenidos de la naturaleza o mediante síntesis. Los agentes farmacológicos conocidos pueden ser sometidos a

modificaciones químicas dirigidas o aleatorias, como por ejemplo la acilación, la alquilación, la esterificación y/o la formación de amidas, para producir análogos estructurales.

[00175] Mediante la combinación de una cinesina mitótica y un fármaco candidato en una primera muestra pueden realizarse ensayos de selección competitivo. Una segunda muestra comprende por lo menos una entidad química de la presente invención, una cinesina mitótica y un fármaco candidato. Esto puede realizarse en presencia o en ausencia de microtúbulos. La unión del fármaco candidato se determina para ambas muestras, y el cambio o diferencia entre la unión para las dos muestras indica la presencia de un fármaco candidato capaz de unirse a la cinesina mitótica y posiblemente inhibir su actividad. Es decir, si la unión del fármaco candidato es diferente en la segunda muestra respecto de la primera muestra, el fármaco candidato es capaz de unirse a una cinesina mitótica.

[00176] En algunas realizaciones, la unión del agente candidato a una cinesina mitótica se determina mediante ensayos de enlace competitiva. En algunas realizaciones, el competidor es una fracción de unión de la que se sabe que se une a la cinesina mitótica, como por ejemplo un anticuerpo, un péptido, un asociado de unión, un ligando, etc. Bajo ciertas circunstancias, es posible que haya una unión competitiva entre el agente candidato y la fracción de unión, donde la fracción de unión desplace al agente candidato.

[00177] En algunas realizaciones, el agente candidato está marcado. El agente candidato, o el competidor, o ambos, se

agregan primero a la cinesina mitótica durante un tiempo suficiente para permitir la unión, si ésta sucede. Pueden hacerse las incubaciones a cualquier temperatura que facilite una actividad óptima, generalmente entre 4 y 40°C.

[00178] Los periodos de incubación se seleccionan para brindar una actividad óptima, pero también pueden optimizarse para facilitar una selección rápida de gran rendimiento. En general bastará entre 0,1 y 1 hora. Generalmente, se elimina o se lava el exceso de reactivo. Luego, se agrega el segundo componente y se determina la presencia o ausencia del componente marcado, para indicar que ha habido enlace.

[00179] En algunas realizaciones, el competidor se agrega en primer lugar, seguido por el agente candidato. El desplazamiento del competidor es indicativo de que el agente candidato se está uniendo a la cinesina mitótica y por tanto es capaz de unirse a la cinesina mitótica y tiene el potencial de inhibir la actividad de ésta. En algunas realizaciones, ambos componentes pueden estar marcados. Así, por ejemplo, si el competidor está marcado, la presencia del marcador en la solución de enjuague indica que ha sido desplazado por el agente. Alternativamente, si el agente candidato está marcado, la presencia del marcador en el soporte indica desplazamiento.

[00180] En algunas realizaciones, el agente candidato se agrega en primer lugar, luego se incuba y se aclara, y luego se agrega el competidor. La ausencia de unión por parte del competidor puede indicar que el agente candidato está unido a la cinesina mitótica con una mayor afinidad. Así, si el agente candidato está

marcado, la presencia del marcador en el soporte, junto con la ausencia de unión del competidor, puede indicar que el aente candidato es capaz de unirse a la cinesina mitótica.

[00181] La inhibición se pone a prueba mediante la selección de agentes candidatos capaces de inhibir la actividad de una cinesina mitótica, lo que comprende los pasos de combinar un agente candidato con una cinesina mitótica según lo indicado anteriormente y determinar si se ha producido una alteración en la actividad biológica de la cinesina mitótica. Así, en algunas realizaciones, el agente candidato debe tanto unirse a la cinesina mitótica (aunque esto puede no ser necesario) como alterar su actividad biológica o bioquímica según se define en el presente documento. Los métodos abarcan los métodos de selección de células, tanto *in vitro* como *in vivo*, para buscar alteraciones en la distribución del ciclo celular, la viabilidad celular o la presencia, morfología, actividad, distribución o número de los husos mitóticos, como se reseñó a grandes rasgos anteriormente.

[00182] Alternativamente, puede usarse una selección diferencial para identificar candidatos a fármaco que se unan a la cinesina mitótica nativa pero que no puedan unirse a una cinesina mitótica modificada.

[00183] En los ensayos, pueden usarse controles positivos y controles negativos. Todas las muestras de control y del ensayo se analizan por lo menos por triplicado con el fin de obtener resultados estadísticamente significativos. La incubación de todas las muestras se hace durante un tiempo suficiente para que

el agente se una a la proteína. Tras la incubación, se aclara de todas las muestras el material que no se ha unido con especificidad y se determina la cantidad de agente, generalmente marcado, que se ha unido. Por ejemplo, si se usa un marcador radioactivo, el conteo de las muestras para determinar la cantidad de compuesto unido puede hacerse con un contador de centelleo.

[00184] En los ensayos de selección pueden incluirse otros reactivos diversos. Entre éstos están reactivos tales como sales, proteínas neutras, por ejemplo, la albúmina, detergentes, etc., que pueden usarse para facilitar una unión óptima entre proteínas y/o para reducir interacciones de fondo o no específicas. También pueden usarse reactivos que mejoren por cualquier otra vía la eficiencia del ensayo, como por ejemplo los inhibidores de proteasa, inhibidores de nucleasa, agentes antimicrobianos, etc. La agregación de los componentes a la mezcla puede hacerse en cualquier orden que permita la unión que se precisa.

[00185] De conformidad con esto, las entidades químicas de la invención se administran a células. En el presente documento, el término "administrar" significa la administración a una célula ,ya sea en un cultivo celular o en un paciente, de una dosis terapéuticamente eficaz de por lo menos una entidad química de la invención. En el presente documento, el término "dosis terapéuticamente eficaz" significa una dosis que produce los efectos para los cuales se administra. La dosis exacta dependerá de la finalidad del tratamiento, y una persona versada en la materia que use técnicas conocidas podrá saber cuál es dicha

dosis. Tal como se conoce en la materia, es posible que sea necesario hacer ajustes en función de sistemas de administración sistémicos frente a locales, o en función de la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de la administración, las interacciones medicamentosas y la gravedad de la enfermedad; con la experimentación habitual, las personas versadas en la materia podrán saber cuáles son estos ajustes. En el presente documento, el término "células" significa cualquier célula en la cual pueda alterarse la mitosis o la meiosis.

[00186] Para los fines de la presente invención, el término "paciente" abarca tanto los seres humanos como otros animales, en especial los mamíferos, y otros organismos. Por ello los métodos son aplicables tanto al tratamiento de seres humanos como a aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero y, más concretamente, el paciente es un ser humano.

[00187] En algunas realizaciones, las entidades químicas de la invención que tengan la actividad farmacológica deseada pueden administrarse a un paciente en forma de un compuesto farmacéuticamente aceptable que comprenda un excipiente farmacéutico, como se describe en el presente documento. En función de la manera de introducción, las entidades químicas pueden formularse de diversas formas, como se comenta más adelante. En la formulación, la concentración de por lo menos una entidad química puede variar entre aproximadamente 0,1 - 100% en peso.

[00188] Los agentes pueden administrarse solos o en combinación

con otros tratamientos, es decir, radiación u otros agentes quimioterápicos como los agentes de la clase del taxano que parecen actuar sobre la formación de microtúbulos o los inhibidores de la topoisomerasa I de la clase de la camptotecina. Cuando se usen, los otros agentes quimioterápicos pueden administrarse antes, durante o después de la administración de por lo menos una entidad química de la presente invención. En un aspecto de la invención, por lo menos una entidad química de la presente invención se administra conjuntamente con uno o más agentes quimioterápicos. El término "administración conjunta" significa que por lo menos una entidad química se administra a un paciente de tal forma que tanto al menos una entidad química como tambiéen el compuesto que se administra conjuntamente pueden encontrarse al mismo tiempo en el torrente circulatorio del paciente, independientemente de cuándo se administren realmente los compuestos, incluido cuando se hace simultáneamente.

[00189] La administración de las entidades químicas de la presente invención puede hacerse por varias vías, entre ellas (la lista no es exhaustiva) la vía oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular. En algunos casos, por ejemplo en el tratamiento de las heridas y la inflamación, el compuesto o la composición puede aplicarse directamente en forma de solución o aerosol.

[00190] Las formas farmacéuticas de dosificación comprenden por lo menos una entidad química descrita en el presente documento y uno o más excipientes farmacéuticos. Como es conocido en la

materia, los excipientes farmacéuticos son ingredientes secundarios que actúan para permitir o potenciar la administración de un fármaco o medicina en diversas formas farmacéuticas (por ejemplo: formas orales como comprimidos, cápsulas y líquidos; formas tópicas como las formas dérmicas, oftálmicas y óticas; supositorios; inyectables; formas de administración por vía respiratoria y similares). Los excipientes farmacéuticos comprenden ingredientes inertes o inactivos, sustancias sinérgicas y productos químicos que contribuyen sustancialmente a los efectos medicinales del ingrediente activo. Por ejemplo, los excipientes farmacéuticos pueden tener la función de mejorar las características de flujo, la uniformidad del producto, su estabilidad, sabor o aspecto, para facilitar su manipulación y la administración de la dosis, para facilitar la comodidad de su uso o para controlar su biodisponibilidad. Mientras que los excipientes farmacéuticos se describen comúnmente como inertes o inactivos, en la materia se sabe que hay una relación entre las propiedades de los excipientes farmacéuticos y las formas farmacéuticas que los contienen.

[00191] En la técnica se conocen bien los excipientes farmacéuticos idóneos para ser usados como transportadores o diluyentes, y pueden usarse con muy diversas formulaciones. Véase por ejemplo Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, A. R. Gennaro, Editor, Mack Publishing Company (1990); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, A. R. Gennaro, Editor, Lippincott Williams & Wilkins (2000); Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd Edition, A. H. Kibbe, Editor,

American Pharmaceutical Association, and Pharmaceutical Press (2000); y Handbook of Pharmaceutical Additives, compiled by Michael and Irene Ash,Gower (1995), los cuales se incorporan al presente documento como referencia para cualquier finalidad.

[00192] En general, las formas farmacéuticas sólidas para administración oral, como por ejemplo los comprimidos, comprenderán uno o más excipientes farmacéuticos, los cuales pueden, por ejemplo, aportar características satisfactorias de procesamiento y compresión, o brindar otras características físicas deseadas al comprimido. Tales excipientes farmacéuticos pueden seleccionarse de entre los diluyentes, apelmazantes, facilitadores del deslizamiento, lubricantes, desintegrantes, colorantes, saborizantes, edulcorantes, polímeros, ceras u otros materiales que retardan la solubilidad.

[00193] En general, las composiciones para administración intravenosa comprenderán fluidos intravenosos, es decir, soluciones estériles de productos químicos simples como azúcares, aminoácidos o electrolitos que puedan transportarse fácilmente por el sistema circulatorio y puedan asimilarse. Tales líquidos se preparan con agua inyectable USP.

[00194] En general, las formas farmacéuticas para administración parenteral comprenderán fluidos (en especial fluidos intravenosos, es decir, soluciones estériles de productos químicos simples como azúcares, aminoácidos o electrolitos que puedan transportarse fácilmente por el sistema circulatorio y puedan asimilarse. En general, tales fluidos se preparan con agua inyectable USP. Los fluidos usados habitualmente para uso

intravenoso (IV) se citan en Remington, The Science and Practice of Pharmacy [cita bibliográfica completa provista anteriormente], y comprenden:

- alcohol, por ejemplo el alcohol al 5% [por ejemplo en solución de dextrosa y agua ("D/A") o D/A en una solución salina normal ("SSN"), incluida la solución de dextrosa al 5% y agua ("D5/A") o la D5/A en SSN];
- aminoácidos sintéticos como por ejemplo Aminosyn, FreAmine, Travasol, por ejemplo al 3,5 ó al 7; al 8,5; al 3,5, 5,5 u 8,5%, respectivamente;
- cloruro de amonio, por ejemplo al 2,14%;
- dextrano 40 en SSN, por ejemplo al 10%; o en D5/A, por ejemplo al 10%;
- dextrano 70 en NSS, por ejemplo al 6%; o en D5/A, por ejemplo al 6%;
- dextrosa (glucosa, D5/A), por ejemplo al 2,5 - 50%;
- dextrosa y cloruro de sodio, por ejemplo un 5 - 20% de dextrosa y un 0,22 - 0,9% de NaCl;
- Ringer con lactato (suero de Hartmann), por ejemplo NaCl al 0,6%, KCl al 0,03%, $CaCl_2$ al 0,02%;
- lactato al 0,3%;
- manitol, por ejemplo al 5%, opcionalmente en combinación con dextrosa, por ejemplo al 10%, o con NaCl, por ejemplo al 15 ó 20%;
- soluciones con más de un electrolito, con diversas combinaciones de electrólitos, dextrosa, fructosa y

azucar de Ringer invertido, por ejemplo NaCl al 0,86%, KCl al 0,03%, $CaCl_2$ al 0,033%;

- bicarbonato de sodio, por ejemplo al 5%;
- cloruro de sodio, por ejemplo al 0,45, 0,9, 3 ó 5%;
- lactato de sodio, por ejemplo 1/6 M; y
- agua estéril inyectable

El pH de dichos líquidos puede variar, y generalmente estará entre 3,5 y 8, como se conoce en la materia.

[00195] Las entidades químicas de la invención se pueden administrar de forma independiente o en combinación con otros tratamientos, es decir, con radiación u otros agentes terapéuticos como agentes del grupo taxano que participan en la formación de microtúbulos, o los del grupo de las camptotecinas, inhibidores de la topoisomerasa I. Cuando se utilizan de esta forma, otros agentes terapéuticos se pueden administrar previamente, al mismo tiempo (bien sea mediante dosificaciones separadas o combinadas), o tras la administración de un agente activo de la presente invención.

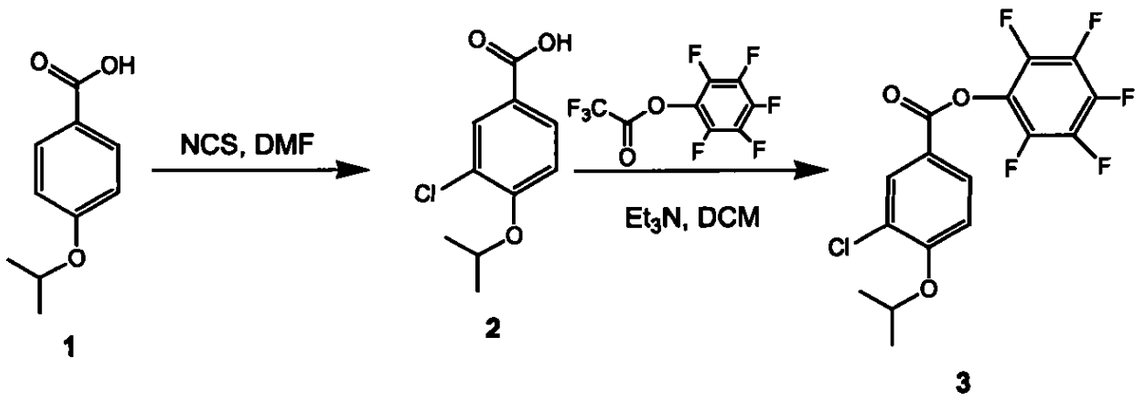
[00196] Los siguientes ejemplos sirven para describir de una forma más completa la manera de utilizar la invención descrita anteriormente, así como para determinar las mejores formas establecidas para llevar a cabo diferentes aspectos de la invención. A estos efectos, los ejemplos no tienen la intención de limitar el alcance real de esta invención, siendo su fin el de servir como meros ejemplos ilustrativos. Todas las publicaciones citadas en este documento, incluidas, sin carácter limitativo, las patentes y sus aplicaciones, se incorporan en el

presente mediante referencias, como si cada publicación estuviese específica e individualmente indicada para incorporarse mediante referencia en el presente expuestas en su totalidad.

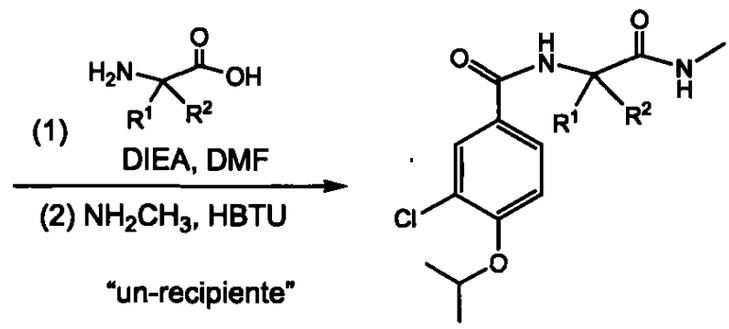
EJEMPLOS

[00197] Los siguientes ejemplos sirven para describir de una forma más completa la manera de utilizar la invención descrita anteriormente, así como para determinar las mejores formas establecidas para llevar a cabo diferentes aspectos de la invención. A estos efectos, los ejemplos no tienen la intención de limitar el alcance real de esta invención, siendo su fin el de servir como meros ejemplos ilustrativos. Todas las publicaciones citadas en este documento se incorporan en su totalidad mediante referencia.

Ejemplo 1



1 2 3



4

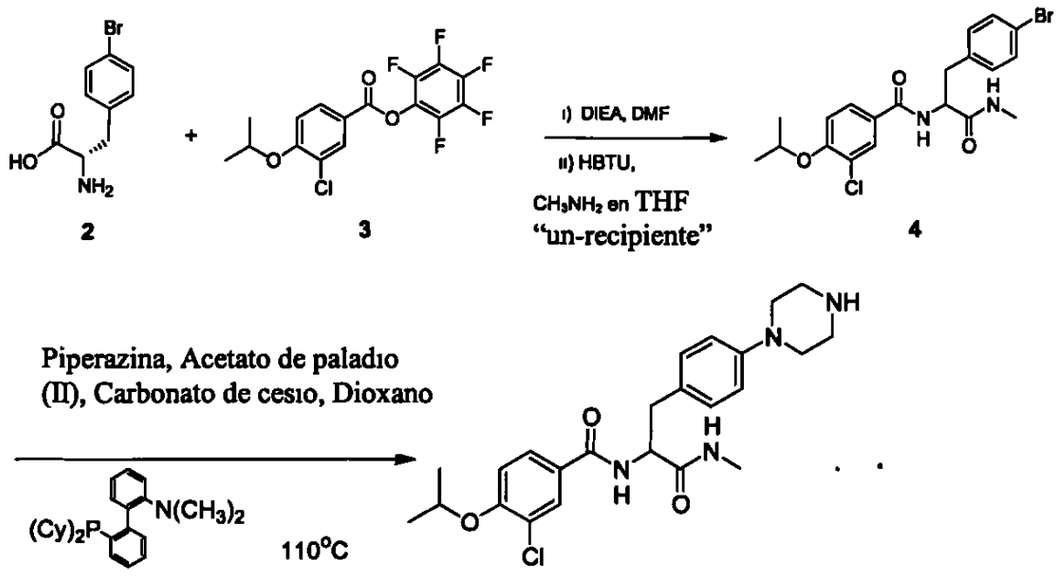
[00198] Se añadió NCS (24 g, 182 mmol) a una solución de ácido 4-isopropoxil-benzoico, **1** (25 g, 140 mmol) en DMF (150 ml). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. A la mezcla se le añadió H_2O (500 ml). Se separó el precipitado, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener el compuesto **2** (26,4 g, 88 %) como sólido blanco, que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 213,0.

[00199] Se añadió pentafluortrifluoracetato (20 ml, 112 mmol) y trietilamina (17 ml, 112 mmol) a una solución del compuesto **2** (20 g, 93 mmol) en DCM a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se preparó un concentrado de la solución y la mezcla se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (100% DCM) para obtener el compuesto **3** (35 g, medidos) como sólido blanco.

[00200] A una solución del compuesto **3** en DMF (0,2M) se añadió aminoácido (1,2 equiv.) y *N*, *N*-diisopropil-etilamina (3 equiv.). El seguimiento de la reacción se realizó con LC/MS. Una vez terminada se añadió a la solución metilamina (2M en THF, 1,5 equiv.) y HBTU (1,5 equiv.). La mezcla se agitó durante 4 h. El producto se purificó por HPLC o por cromatografía ultrarrápida

en columna con gel de sílice y se obtuvo así el compuesto **4**.

Ejemplo 2



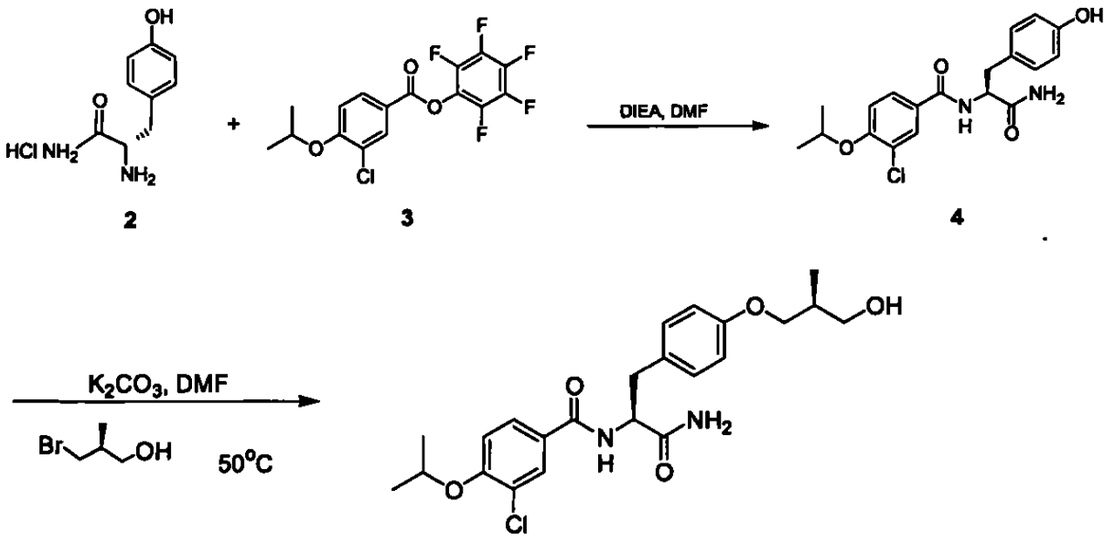
1a

[00201] A una solución de H-Phe(4-Br)-OH (compuesto **2**, 2,5 g, 10 mmol) en DMF (20 ml) se añadió el compuesto **3** (4,7 g, 12 mmol) y diisopropil-etilamina (5,4 ml, 30 mmol) a temperatura ambiente. El seguimiento de la reacción se realizó con CL/EM. Una vez finalizada, se añadió a la solución metilamina (2M en THF, 7,7 ml, 15 mmol) y HBTU (5,8 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 días. Posteriormente se filtró y el filtrado se purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto **4** (2,3 g, 50%). RLEM ($M+H^+$) *m/z* 455,0.

[00202] A una suspensión del compuesto **4** (71 mg, 0,16 mmol) en dioxano (1 ml) se añadió piperazina (16 mg, 0,19 mmol), acetato de paladio (II) (4 mg, 0,016 mmol), diciclohexil-fosfino-2'-

(*N,N'*-dimetilamino)-bifenilo (6 mg, 0,016 mmol), y carbonato de cesio (104 mg, 0,32 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 36 horas a 110°C. Posteriormente la mezcla se diluyó con EtOAc. Se realizó un lavado de la capa orgánica con $NaHCO_3$ saturado (20 ml) y solución salina, se secó sobre Na_2SO_4, y finalmente se concentró. El residuo se purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto **1a** (6 mg, 8%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 459,2.

Ejemplo 3



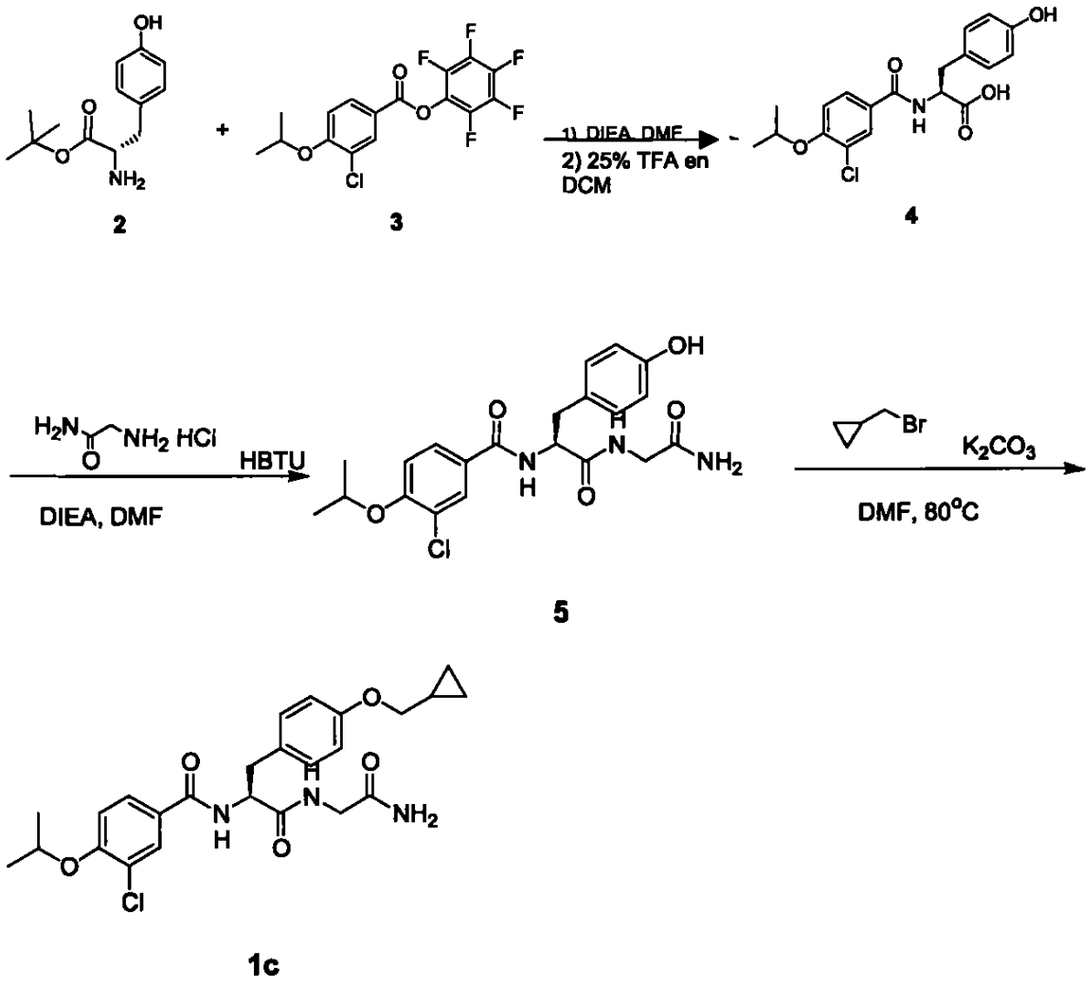
1b

[00203] El compuesto **3** (1,8 g, 4,5 mmol) y diisopropil-etilamina (3,4 ml, 19 mmol) se añadió a una solución de H-Tyr-NH_2 HCl (**2**, 830 mg, 3,8 mmol) en DMF (5 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 20 horas y se filtró después de añadir agua. El precipitado blanco se recristalizó en DCM y metanol para obtener el producto **4** en forma de cristales blancos

(1,120 g, 78%). RLEM ($M+H^+$) *m/z* 377,1.

[00204] A una solución del compuesto **4** (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 ml) se añadió (s)-(+)-3-bromo-2-metil-1-propanol (0,083 ml, 0,8 mmol) y carbonato de potasio (110 mg, 0,8 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 15 horas a 50 °C. Posteriormente se filtró y el filtrado se purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto **1b** (30 mg, 51%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 449,1.

Ejemplo 4



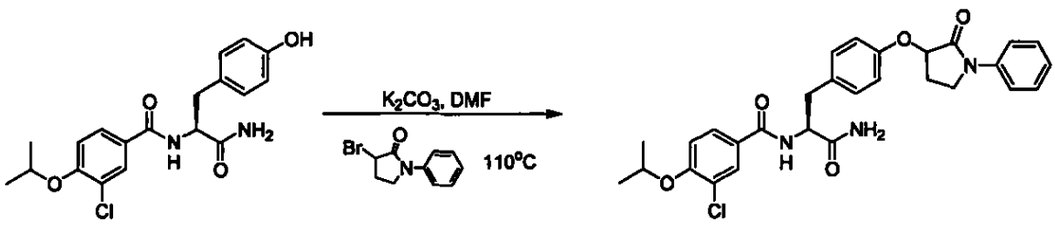
[00205] A una solución de H-Tyr-OBut (**2**, 1,9 g, 8 mmol) en DMF (50 ml) se añadió el compuesto **3** (2,4 g, 6,2 mmol) y diisopropil-etilamina (3,3 ml, 19 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas. La solución resultante se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con solución salina, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para obtener un sólido amarillo. Se añadió ácido trifluoroacético (30 ml) a una solución del sólido amarillo en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se secó al vacío para obtener el compuesto **4** (3,1 g), que se utilizó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. LRMS ($M-H^+$) *m/z* 376,1.

[00206] A una solución del compuesto **4** (3,1 g, 8 mmol) en DMF (25 ml) se añadió clorohidrato de glicinamida (1,1 g, 9,6 mmol), diisopropil-etilamina (7 ml, 40 mmol), y HBTU (3,6 g, 9,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 horas, después de las cuales, la solución se diluyó con acetato de etilo y se realizó un lavado con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. La solución sin purificar resultante se purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto **5** (38 mg, 35%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 434,1.

[00207] A una solución del compuesto **5** (100 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) se añadió bromuro de ciclopropil-metilo (0,18 ml, 1,84 mmol) y carbonato de potasio (317 mg, 2,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 horas a 80°C. La mezcla se filtró,

y el filtrado se purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto **1c** (36 mg, 34%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 488,1.

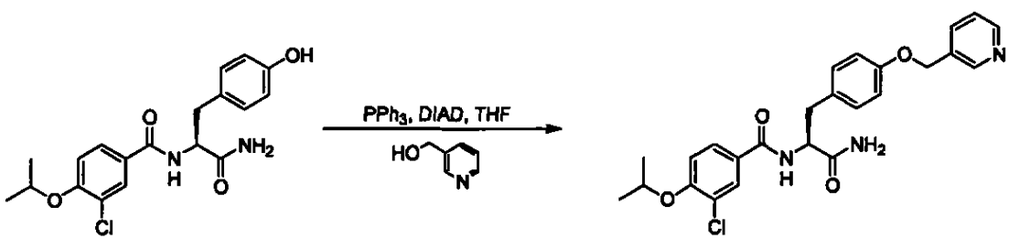
Ejemplo 5



4 **1d**

[00208] A una solución del compuesto **4** (80 mg, 0,2 mmol) en DMF (1 ml) se añadió (±)-3-bromo-1-fenil-2-pirrolidinona (250 mg, 1 mmol) y carbonato potásico (235 mg, 1,7 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 horas a 110°C. Posteriormente, se filtró y el filtrado se purificó por RP-HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto **5** (38 mg, 35%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 536,1.

Ejemplo 6

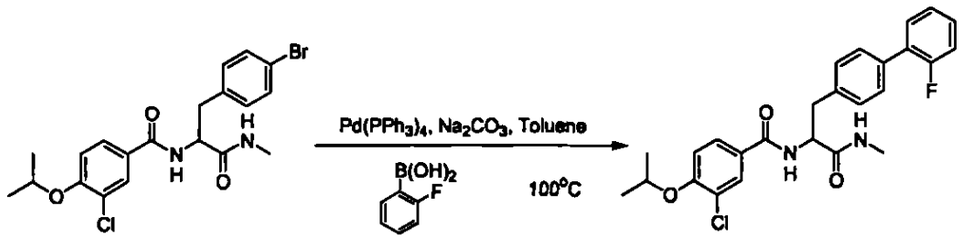


4 **1f**

[00209] A una solución del compuesto **4** (70 mg, 0,19 mmol) en DMF (1 ml) se añadió 3-(hidroximetil)piridina (0,023 ml, 0,23 mmol), trifenilfosfino (100 mg, 0,38 mmol) y

diisopropilazodicarboxilato (0,055 ml, 0,38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La solución se concentró y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con gel de sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo y de hexano como fase móvil, y se obtuvo el compuesto **1f** (22 mg, 25%). LRMS (M+H$^+$) *m/z* 468,2.

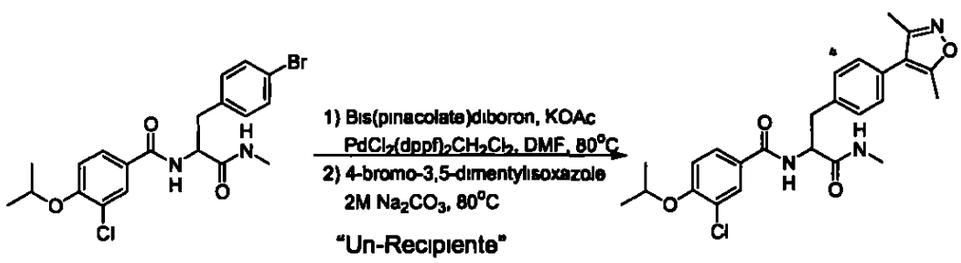
Ejemplo 7



4 **1g**

[00210] A una solución del compuesto **4** (50 mg, 0,12 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió ácido 2-(fluorfenil)bórico (20 mg, 0,14 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (42 mg, 0,04 mmol), y 2M de carbonato de sodio (0,18 ml, 0,36 mmol). La mezcla se agitó durante 90 minutos a 100°C. La solución resultante se purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto 5 (22 mg, 40%). LRMS (M+H$^+$) *m/z* 469,2.

Ejemplo 8



4 **1h**

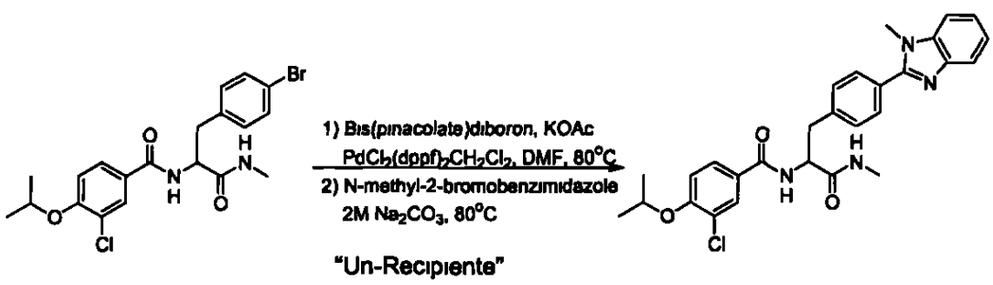
Figura: 1) Bis(pinacolato) diboro, KOAc, $PdCl_2(dppf)_2CH_2Cl_2$, DMF,

80 °C; 2) 4-bromo-3,5-dimetil-isoxazol 2M Na_2CO_3, 80 °C

258

[00211] A una solución del compuesto **4** (45 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (30 mg, 0,12 mmol), un complejo diclorometano bicloruro 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno-paladio(II) (17 mg, 0,02 mmol), y acetato de potasio (39 mg, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C. A la mezcla resultante se le añadió 4-bromo-3,5-dimetil-isoxazol (35 mg, 0,2 mmol) y 2M de carbonato de sodio (0,4 ml, 0,8 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 90 minutos. El residuo resultante se filtró, y el filtrado se purificó por RP-HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O, y se obtuvo el compuesto **1h** (23 mg, 49%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 470,1.

Ejemplo 9



4 **1l**

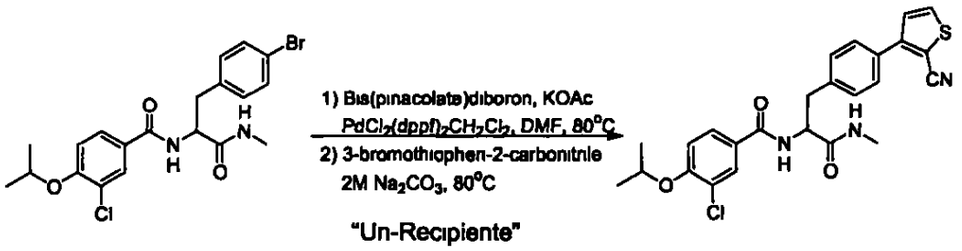
1) Bis(pinacolato) diboro, KOAc, $PdCl_2(dppf)_2CH_2Cl_2$, DMF, 80 °C; 2) N-metil-2-bromobencimidazol, 2M Na_2CO_3, 80 °C

[00212] A una solución del compuesto **4** (62 mg, 0,14 mmol) en DMF (1 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (42mg, 0,16 mmol), un complejo diclorometano bicloruro 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio(II) (34 mg, 0,04 mmol), y acetato de potasio (54 mg, 0,55 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a

260

80°C. A la mezcla resultante se añadió N-metil-2-bromobenzimidazol (58 mg, 0,27 mmol) y 2M de carbonato de sodio (0,54 ml, 1,08 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 60 minutos. La solución resultante se diluyó con etilacetato (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución salina, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. El residuo resultante se purificó por RP-HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O, y se obtuvo el compuesto **1i** (44 mg, 64%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 505,1.

Ejemplo 10



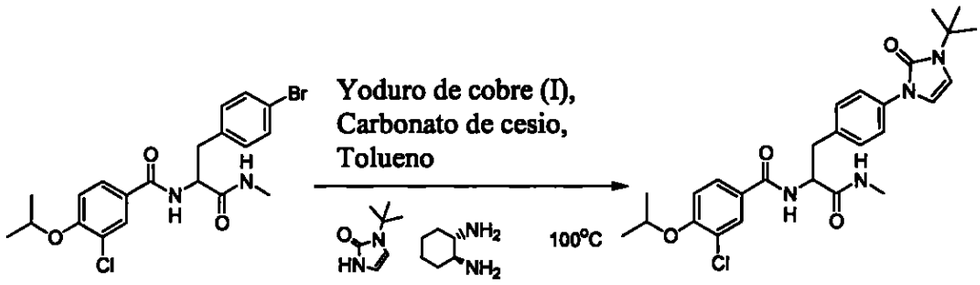
4 **1j**

1) Bis(pinacolato)diboro, KOAc, $PdCl_2(dppf)_2CH_2Cl_2$, DMF, 80 °C; 2) 3-bromotiofen-2-carbonitrilo, 2M Na_2CO_3, 80 °C

[00213] A una solución del compuesto **4** (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 ml) se añadió bis(pinacolato)diboro (34 mg, 0,13 mmol), un complejo diclorometano bicloruro 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio(II) (27 mg, 0,03 mmol) y acetato potásico (43 mg, 0,44 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a 80°C. Posteriormente se añadió 3-bromotiofeno-2-carbonitrilo (41 mg, 0,22 mmol) y 2M de carbonato de sodio (0,44 ml, 0,88 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 90 minutos. El residuo resultante se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O, y se obtuvo el

compuesto **5** (20 mg, 37%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 482,1.

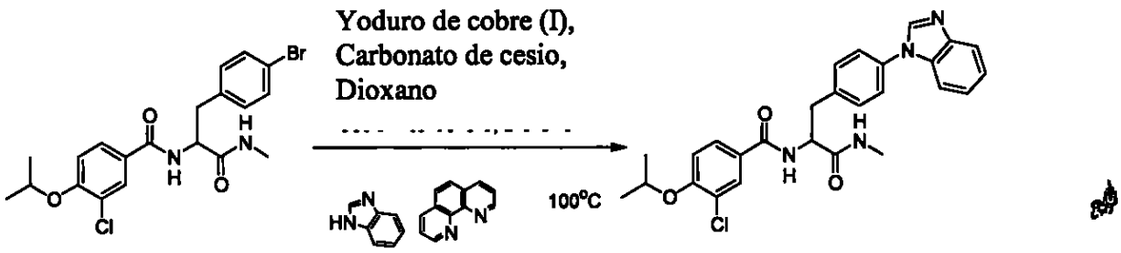
Ejemplo 11



4 **1k**

[00214] A una solución del compuesto **4** (85 mg, 0,2 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió 1-*t*-butil-1,3-dihidro-imidazol-2-one (53 mg, 0,4 mmol), yoduro de cobre (I) (18 mg, 0,1 mmol), trans-1,2-diamino-ciclohexano (11 mg, 0,1 mmol), y carbonato de cesio (124 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante 4 horas a 100°C. Posteriormente se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC utilizando una mezcla de actonitrilo y H_2O, y se obtuvo el compuesto **1k** (27 mg, 28%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 513,1.

Ejemplo 12

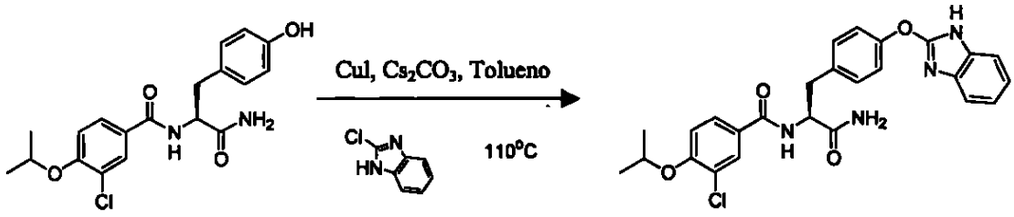


4 **1l**

[00215] A una solución del compuesto **4** (100 mg, 0,2 mmol) en dioxano (2 ml) se añadió benzimidazol (39 mg, 0,33 mmol), yoduro de cobre (I) (8,4 mg, 0,04 mmol), 1,10-fenantrolina (16 mg, 0,1

mmol) y carbonato de cesio (144 mg, 0,44 mmol). La mezcla se agitó durante 15 horas a 100 °C. Posteriormente se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O, y se obtuvo el compuesto **11** (5,7 mg, 6 %). LRMS (M+H$^+$) *m/z* 491,1.

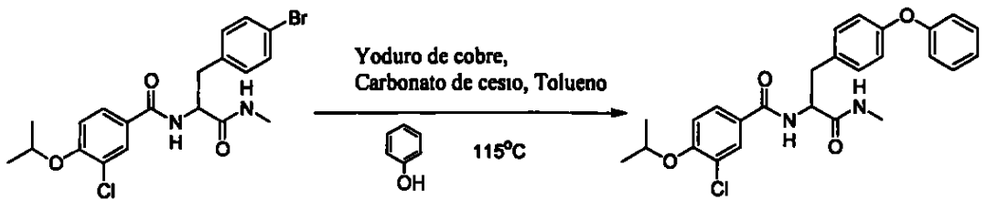
Ejemplo 13



4 **1m**

[00216] A una solución del compuesto **4** (60 mg, 0,16 mmol) en tolueno (1 ml) se añadió 2-clorobenzimidazol (50 mg, 0,32 mmol), yoduro de cobre(I) (9 mg, 0,05) y carbonato de cesio (105 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 28 horas a 110°C. Posteriormente se filtró, y el filtrado se purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O, y se obtuvo el compuesto **1m** (8 mg, 10%). LRMS (M+H$^+$) *m/z* 493,0.

Ejemplo 14

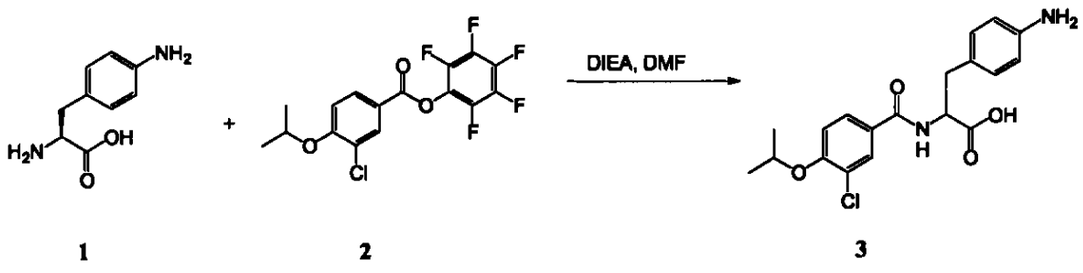


4 **1n**

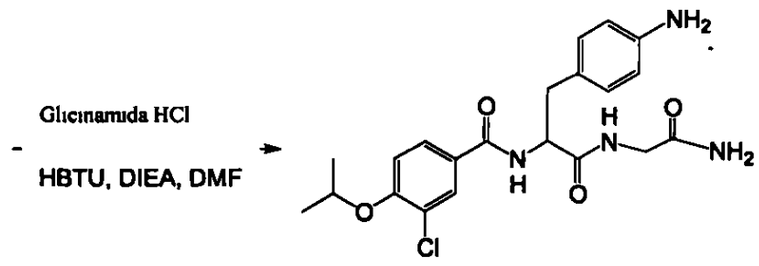
[00217] A una solución del compuesto **4** (50 mg, 0,1 mmol) en

tolueno (1 ml) se añadió fenol (21 mg, 0,2 mmol), yoduro de cobre(I) (6 mg, 0,03 mmol), y carbonato de cesio (72 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 115°C. Posteriormente se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna de gel de silicio utilizando una mezcla de acetato de etilo y hexano como fase móvil, y se obtuvo como resultado el compuesto **1n** (23 mg, 45%). LRMS (M+H$^+$) *m/z* 467,1.

Ejemplos 15



1 2 3



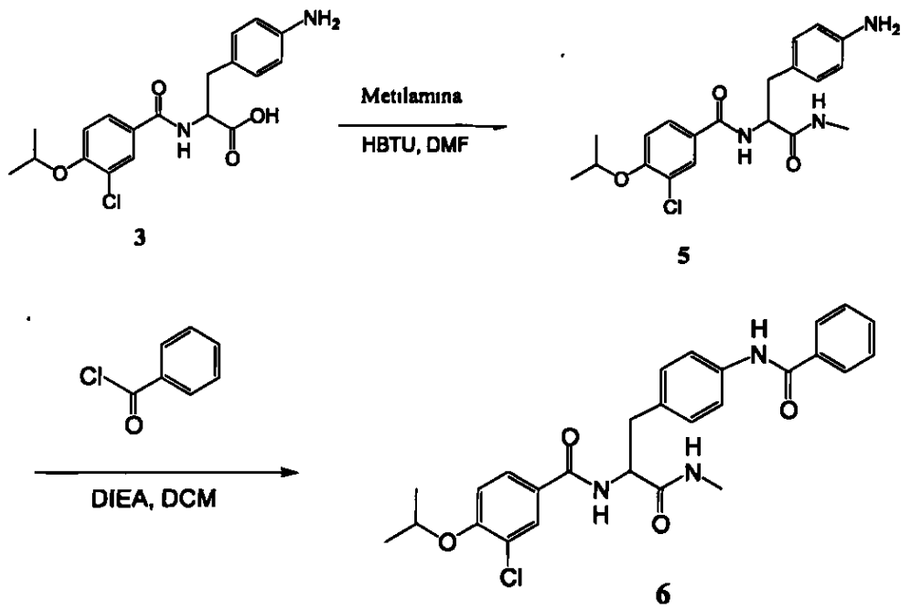
4

[00218] A una solución del compuesto **1** (2,3 g, 12,6 mmol) en DMF (30 ml) se añadió el compuesto **2** (4,0 g, 10,5 mmol) y *N*, *N*-diisopropil-etilamina (5,2 ml, 30 mmol). El seguimiento de la reacción se realizó con LC/MS. La solución resultante se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LRMS (M+H$^+$) *m/z*

377,1.

[00219] A una solución del producto sin purificar **3** en DMF (6 ml, ~ 2 mmol) se añadió glicinamida HCl (330 mg, 3 mmol), HBTU (1,14 g, 3 mmol) y *N*, *N*-diisopropil-etilamina (522 µl, 3 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche. El producto sin purificar resultante se purificó por RP-HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O, y se obtuvo el compuesto **4** (600 mg, 69% de compuesto **2**). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 433,1.

Ejemplos 16



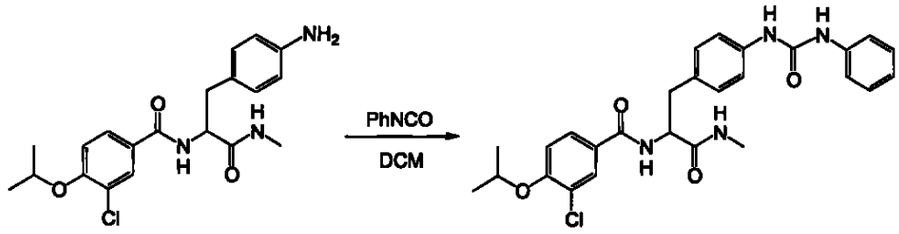
3 5 6

[00220] A una solución del producto sin purificar **3** en DMF (15 ml, ~ 5,25 mmol) se añadió metilamina (2M en THF, 4 ml, 8 mmol) y HBTU (3 g, 7,9 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 ml). Se realizó un lavado de la capa orgánica con H_2O y solución salina, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto sin purificar **5** resultante se utilizó en el paso siguiente sin

purificación adicional. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 390,1.

[00221] A una solución del producto sin purificar **5** (75 mg, ~ 0,2 mmol) en DCM (2 ml) se añadió cloruro de benzoilo (23 µl, 0,2 mmol) y *N*, *N*-diisopropil-etilamina (35 µl, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La solución se concentró y se purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto **6** (36 mg, 40 % de compuesto **2**). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 494,1

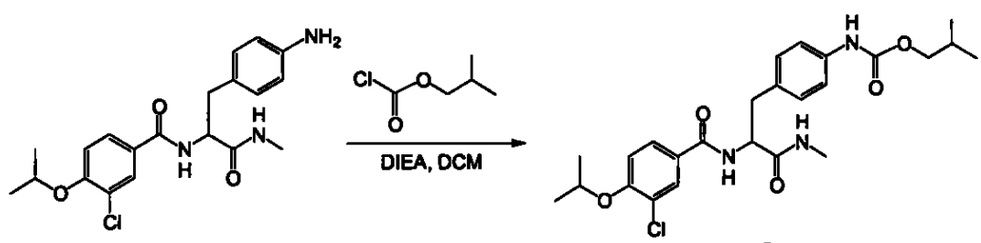
Ejemplo 17



5 **7**

[00222] A una solución del compuesto **5** (75 mg, ~ 0,2 mmol) en DCM (2 ml) se añadió fenilisocianato (26 µl, 0,24 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche. La solución resultante se concentró y purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto **7** (40 mg, 39 % de compuesto **2**). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 509,1.

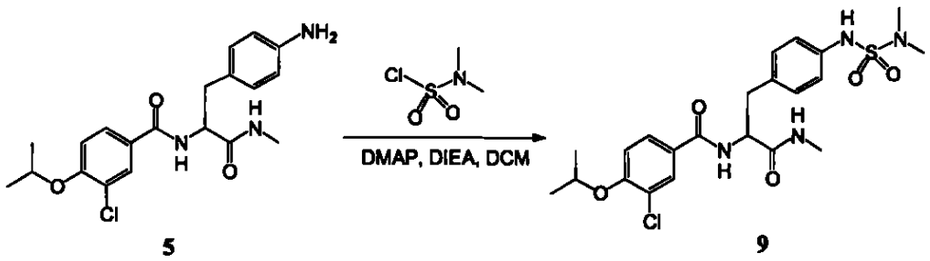
Ejemplo 18



5 **8**

[00223] A una solución del compuesto **5** (75 mg, 0,19 mmol) en DCM (3 ml) se añadió cloroformato de isobutilo (38 µl, 0,29 mmol) y *N*, *N*-diisopropil-etilamina (50 µl, 0,29 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. La solución resultante se concentró y purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto **8** (45 mg, 48%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 490,1.

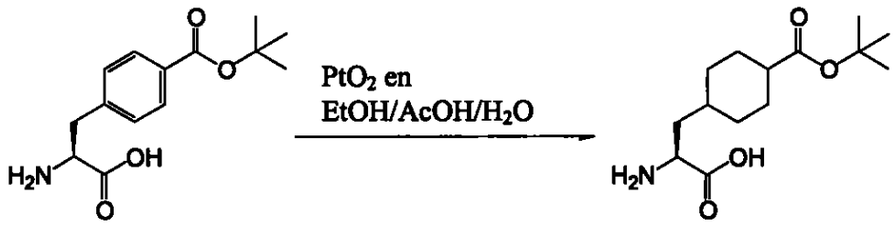
Ejemplo 19



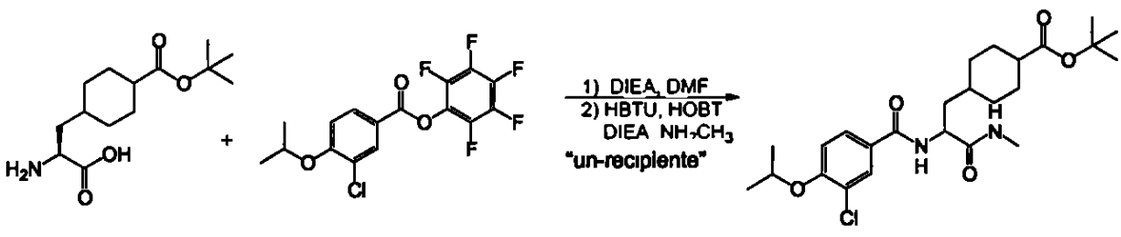
5 **9**

[00224] A una solución del compuesto **5** (75 mg, 0,19 mmol) en DCM (5 ml) se añadió cloruro de dimetil-sulfamoil (30 µl, 0,29 mmol), *N*, *N*-diisopropil-etilamina (50 µl, 0,29 mmol) y DMAP (50 mg, 0,4 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche. Posteriormente se calentó a 30°C y el agitado continuó durante 8 h. La solución resultante se concentró y purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto **9** (30 mg, 32%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 497,1.

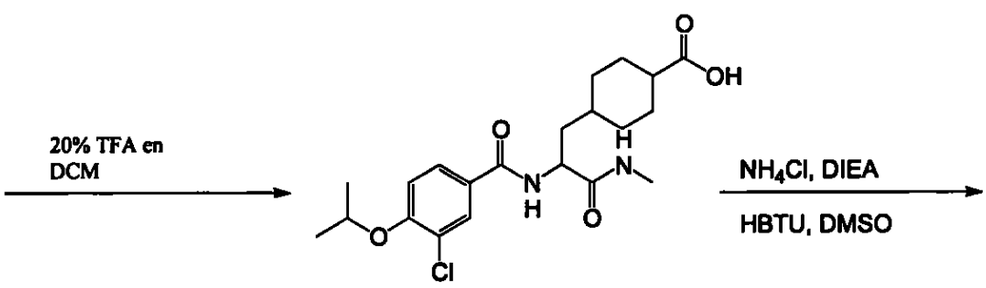
Ejemplo 20



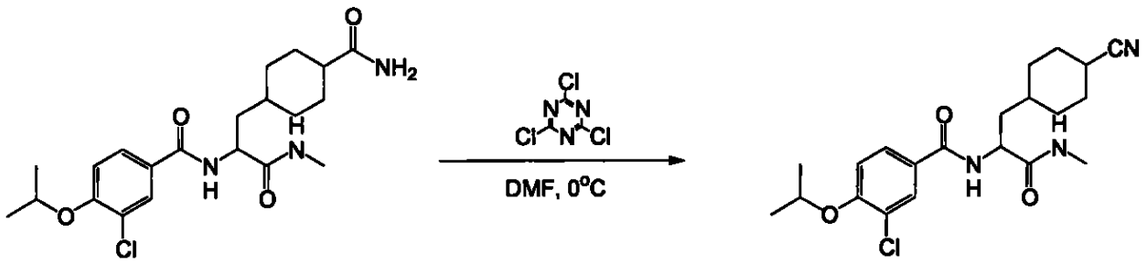
1 2



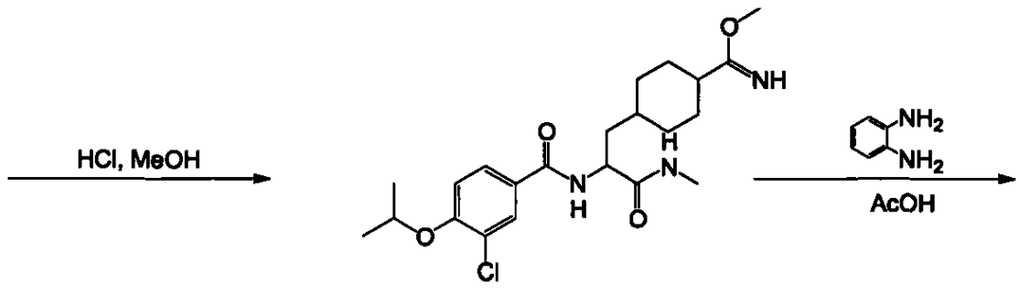
2 3 4



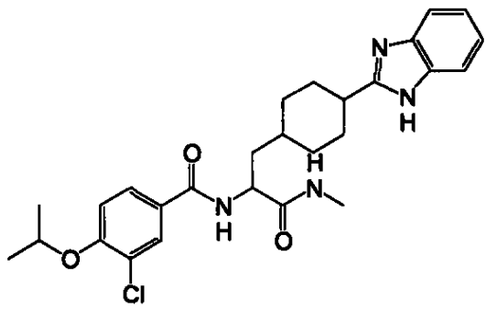
5



6 7



8



9

[00225] A una solución del compuesto H-Phe(4-COOtBu)-OH (5,8 g, 22 mmol) en acetato de etilo (60 ml) y agua (20 ml) se añadió óxido de platino (IV) (400 mg, 1,8 mmol) y ácido acético (50 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo una corriente de H_2 (60 psi) durante 20 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un filtro PTFE (0,45 µm) y el solvente se evaporó para obtener el compuesto **2** (5,9 g), que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 272,1.

[00226] A una solución del compuesto **2** (6,9 g, 18 mmol) en DMF (30 ml) se añadió el compuesto **3** (5,9 g, 21,8 mmol) y *N*, *N*-diisopropil-etilamina (9,5 ml, 54,3 mmol). El seguimiento de la reacción se realizó con LC/MS. Una vez finalizada, se añadió a la solución 2M de metilamina en THF (13,6 ml, 27 mmol), HOBt (4

g, 27 mmol), y HBTU (10 g, 27 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas. Posteriormente la mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto sin purificar resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de silicio utilizando una mezcal de acetato de etilo y hexano como fase móvil, para obtener el compuesto **4** (isómero cis 808 mg, 1,68 mmol, isómero trans 300 mg, 0,63 mmol). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 481,1.

[00227] A una solución del compuesto **4** (290 mg, 0,6 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoracético (5 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y posteriormente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida utilizando una mezcla de 99% de acetato de etilo y 1% de ácido acético como fase móvil, para obtener el compuesto **5** como sólido blanco (140 mg, 55%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 425,1.

[00228] A una solución del compuesto **5** (330 mg, 0,7 mmol) en DMSO (5 ml) se añadió cloruro de amonio (83 mg, 1,5 mmol), diisopropil-etilamina (0,27 ml, 1,5 mmol) y HBTU (580 mg, 1,5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron cantidades adicionales de cloruro de amonio (37 mg, 0,7 mmol), diisopropil-etilamina (0,12 ml, 0,7 mmol) y HBTU (266 mg, 0,7 mmol). Se continuó con el agitado durante 5 horas más, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (50

ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para obtener un producto sin purificar ligeramente amarillo. El residuo se purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto **6** (128 mg, 30%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 424,1.

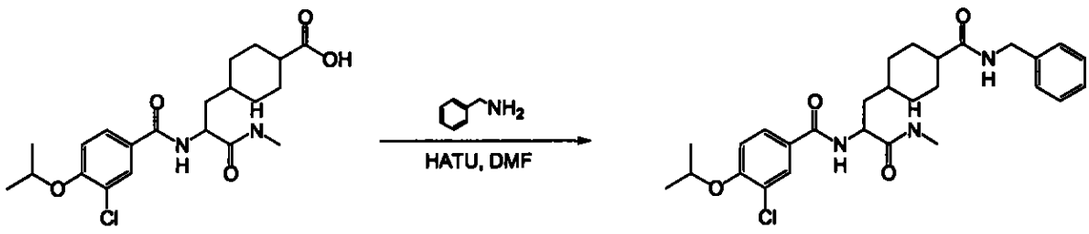
[00229] A una solución del compuesto **6** (94 mg, 0,2 mmol) en DMF (2 ml) se añadió cloruro cianúrico (45 mg, 0,2 mmol) a 0 °C, y la mezcla de reacción se agitó en nitrógeno. Después de 1 hora, la solución se concentró para obtener el compuesto **7** (79 mg), que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 406,1.

[00230] Una solución del compuesto **7** (17 mg, 0,04 mmol) en metanol (2 ml) se agitó bajo una corriente de HCl durante 15 minutos. Posteriormente se burbujeó una corriente de nitrógeno a través de la mezcla. Después de 1 hora, la solución se concentró para obtener el compuesto **8**, que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 438,1.

[00231] A una solución del producto sin purificar **8** (17 mg, ~0,04 mmol) en ácido acético (2 ml) se añadió *o*-fenieldiamina (50 mg, 0,46 mmol), y la solución resultante se agitó a 80°C durante 1 h. La mezcla se concentró y purificó mediante la preparación de una cromatografía de capa fina utilizando 5% de metanol en diclorometano como fase móvil para obtener un sólido blanco. El sólido se purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto **9** (9 mg, 45%). LRMS ($M+H^+$) *m/z*

497,1.

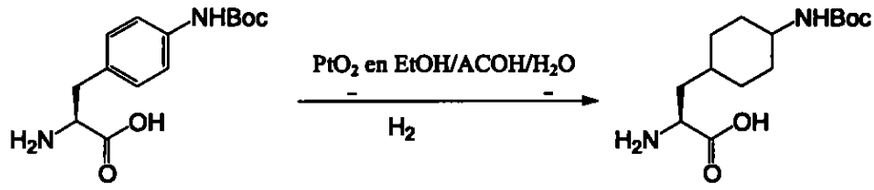
Ejemplo 21



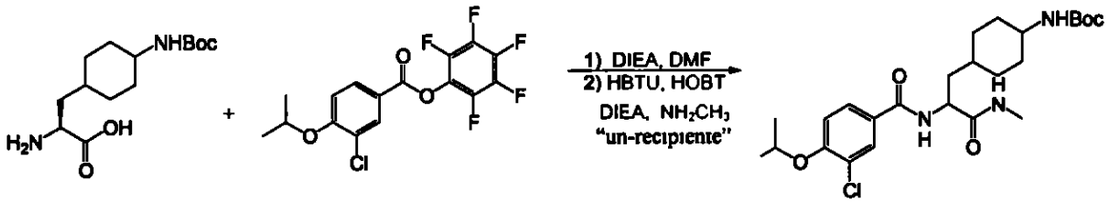
5 6

[00232] A una solución del compuesto **5** (50 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) se añadió benzilamina (16 mg, 0,14 mmol) y HATU (57 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución resultante se filtró y el filtrado se purificó por HPLC utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener el compuesto **6** (16 mg, 26%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 514,1.

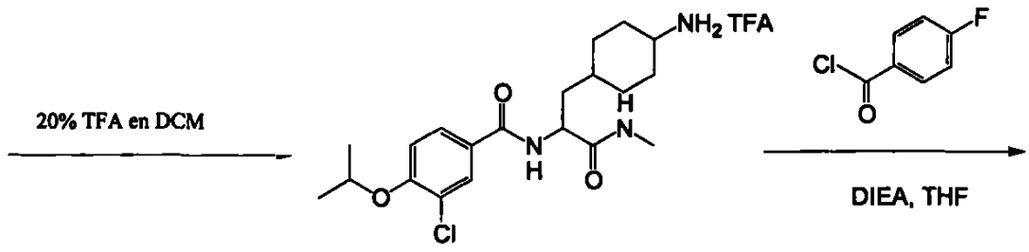
Ejemplos 22-24



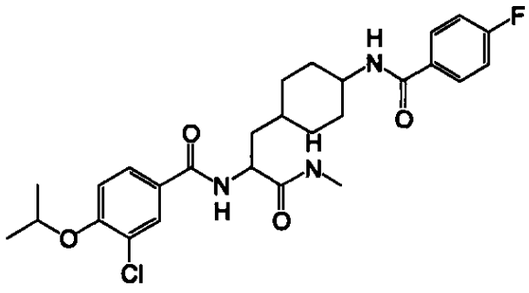
1 2



2 3 4



5



6

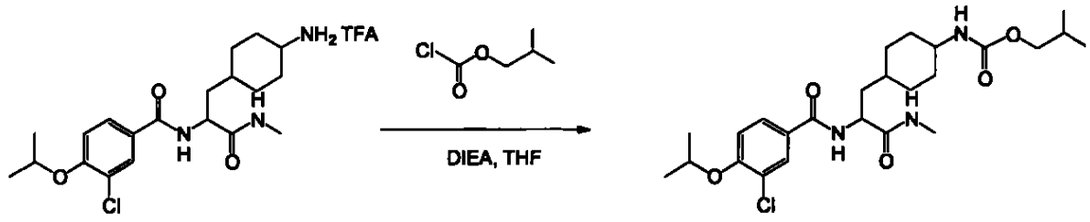
[00233] A una solución del compuesto H-Phe(4-NHBoc)-OH (4,8 g, 17,1 mmol) en etanol (60 ml), metanol (20 ml), ácido acético (60 ml) y agua (30 ml) se añadió óxido de platino (IV) (360 mg, 1,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una corriente de H_2 (45 psi) durante 20 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un filtro PTFE (0,45 µm) y el solvente se evaporó para obtener el compuesto **2** (5 g), que se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 287,1.

[00234] A una solución de **2** sin purificar (3,2 g, 11,2 mmol) en DMF (20 ml) se le agregó **3** (3,8 g, 10 mmol) y *N*, *N*-diisopropiletilamina (5,2 ml, 30 mmol). La reacción se monitorizó mediante LC/MS. Luego de finalizado este paso, a la solución de reacción se le agregó metilamina (2M en THF, 7,5 ml, 15 mmol) y HBTU (5,7 g, 15 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (60 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (20 ml). La capa orgánica se separó y la fase

acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y dicha mezcla se lavó con solución salina saturada, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto resultante se purificó mediante RP-HPLC usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **4** (1,0 g, 18% de **1**). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 496,1.

[00235] A una solución de **4** (1,0 g, 2,0 mmol) en diclorometano (25 ml) se le agregó ácido trifluoracético (8 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante RP-HPLC usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **5** (820 mg, 79%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 396,1.

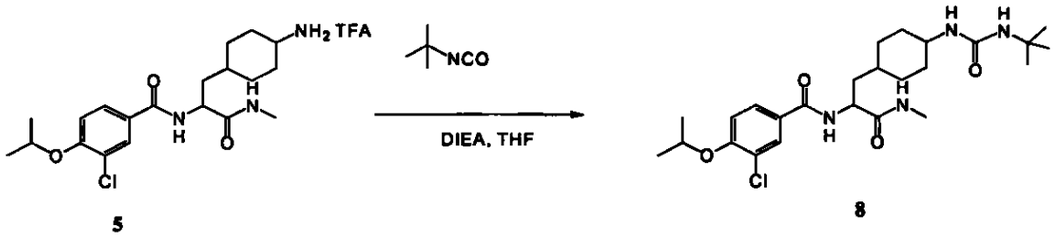
[00236] A una solución de **5** (75 mg, 0,16 mmol) en THF (3 ml) se le agregó cloruro de 4-fluorbenzoilo (28 µl, 0,23 mmol) y *N*, *N*-diisopropiletilamina (100 µl, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche. La solución resultante se concentró y se purificó en RP-HPLC usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **6** (65 mg, 78%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 518,1.



5 **7**

[00237] A una solución de **5** (75 mg, 0,16 mmol) en THF (3 ml) se le agregó cloroformiato de isobutilo (30 µl, 0,23 mmol) y *N*, *N*-diisopropiletilamina (100 µl, 0,57 mmol). La mezcla de reacción

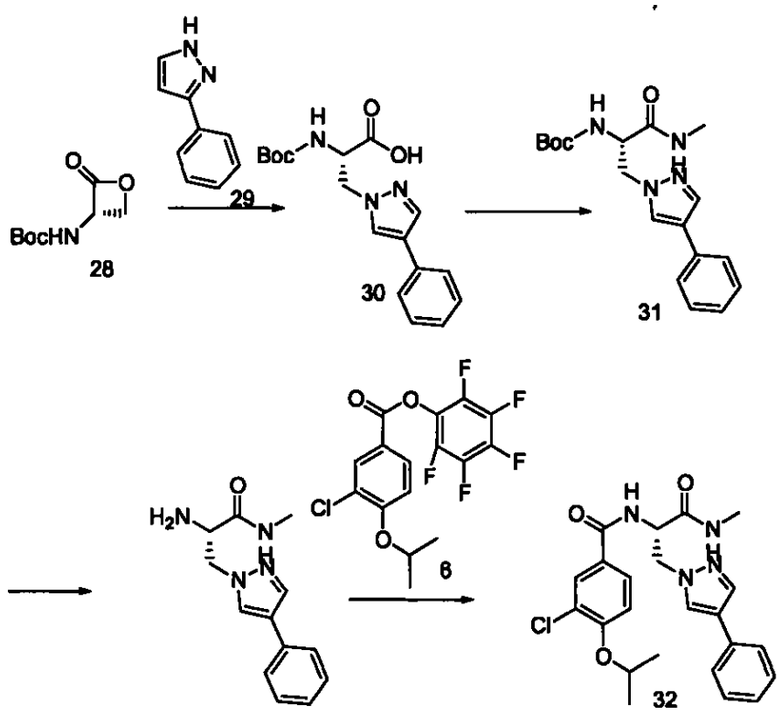
se agitó toda la noche. La solución resultante se concentró y purificó en RP-HPLC usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **7** (62 mg, 78%). EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 496,1.



5 8

[00238] A una solución de **5** (75 mg, 0,16 mmol) en THF (3 ml) se le agregó isocianato de ter-butilo (26 µl, 0,23 mmol) y *N*, *N*-diisopropiletilamina (100 µl, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche. La solución resultante se concentró y purificó en RP-HPLC usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **7** (55 mg, 69%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 495,1.

Ejemplo 25

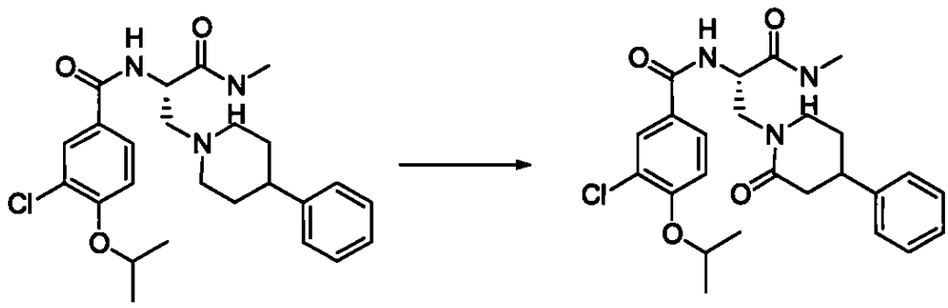


[00239] A una solución de Boc-L-serina-beta-lactona **28** (200 mg, 1,07 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se le agregó **29** (154 mg, 1,07 mmol). La mezcla se agitó a 56 °C toda la noche; se concentró a presión reducida para obtener **30**.

[00240] El producto sin purificar **30** volvió a disolverse en DMF (1 ml) y se trató con metilamina (2M en THF) (0,54 ml, 1,08 mmol) y HBTU (404 mg, 1,07 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, después de lo cual se filtró y el filtrado se purificó con HPLC de fase inversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **31** (50,0 g, 14%).

[00241] A una solución de **31** (50,0 g, 0,145 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó TFA (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. Los solventes se evaporaron a presión reducida y el residuo volvió a suspenderse en DMF (100 ml) y se le agregó **6** (66,3 mg, 0,174 mmol) y diisopropiletilamina (51 µl, 0,290 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó por 1 hora, luego se concentró a presión reducida y el residuo se purificó con una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano: EtOAc, 1:1) para obtener **32** (50,0 mg, 78,2%). LCMS ($M+H^+$) *m/z* 441,1.

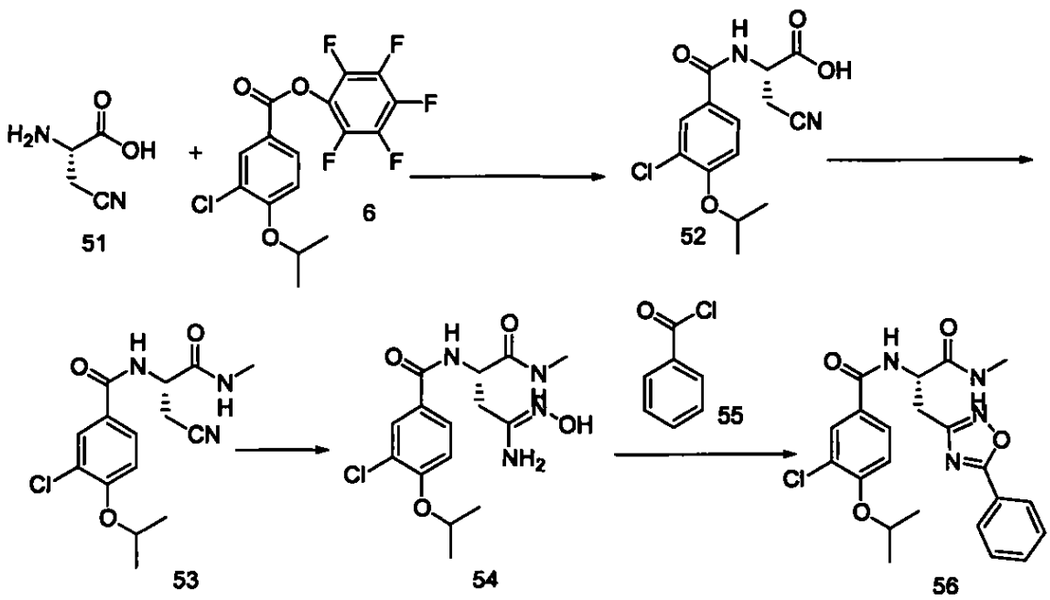
Ejemplo 26



40 41

[00242] A una solución de **40** (50,0 g, 0,0874 mmol) en agua (1 ml) y metanol (1 ml) se le agregó EDTA sódico (88,1 mg, 0,262 mmol) y $Hg(OAc)_2$ (83,7 mg, 0,262 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 1 hora y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM:MeOH, 10:1) para obtener **41** (29,6 mg, 71%). LCMS ($M+H^+$) *m/z* 472,4.

Ejemplo 27

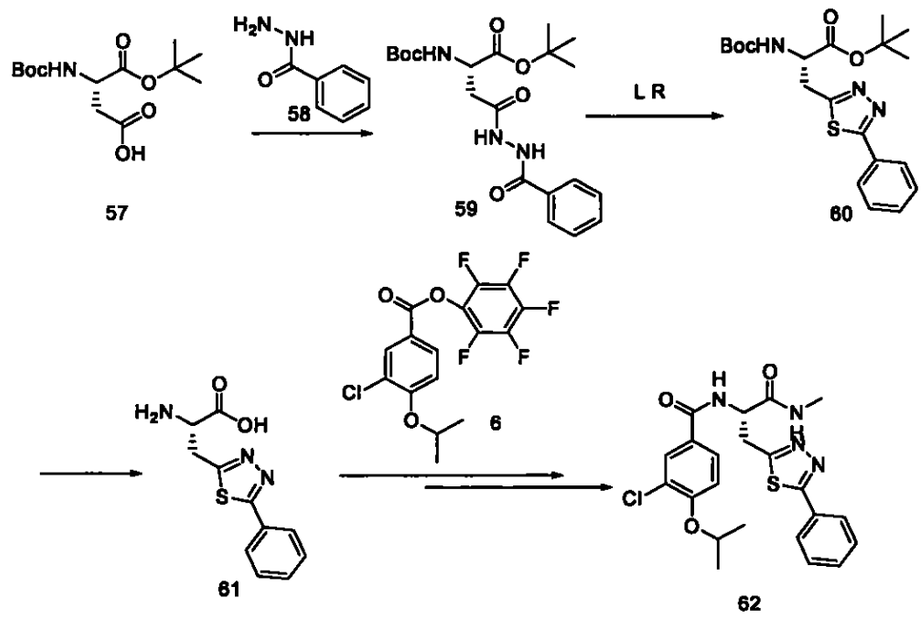


[00243] A una solución de **51** (1,0 g, 8,76 mmol) en DMF (20 ml) en agitación se le agregó **6** (3,34 g, 8,76 mmol) y diisopropiletilamina (2,30 ml, 13,1 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se monitoreó mediante HPLC/MS. Luego de finalizado este paso, a la solución de reacción se le agregó metilamina 2M en THF (8,80 ml, 17,5 mmol) y HBTU (4,97 g, 13,1 mmol). Luego de agitar durante 1 hora, la mezcla de reacción se concentró y purificó en una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano: EtOAc, 1:1) para obtener **53** (1,0 g, 35,3%).

[00244] A una solución de **53** (1,0 g, 3,09 mmol) en etanol (20 ml) se le agregó trietilamina (0,517 ml, 3,71 mmol) y clorhidrato de hidroxiamina (258 mg, 3,71 mmol). Luego de agitar en reflujo durante 24 horas, los solventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **54** (280 mg, 25%).

[00245] A una solución de **54** (280 mg, 0,785 mmol) en THF (50 ml) en agitación se le agregó diisopropiletilamina (164 µl, 0,942 mmol) y cloruro de benzoilo (100 µl, 0,864 mmol) a temperatura ambiente. Luego de agitar por 30 minutos, la mezcla de reacción se concentró, el residuo se disolvió en HOAc (100 ml) y la mezcla se agitó en reflujo por 5 horas. Los solventes fueron eliminados a presión reducida y el residuo se purificó con una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:EtOAc, 1:1) para obtener **56** (49 mg, 14,1%). LCMS ($M+H^+$) *m/z* 443,1.

Ejemplo 28



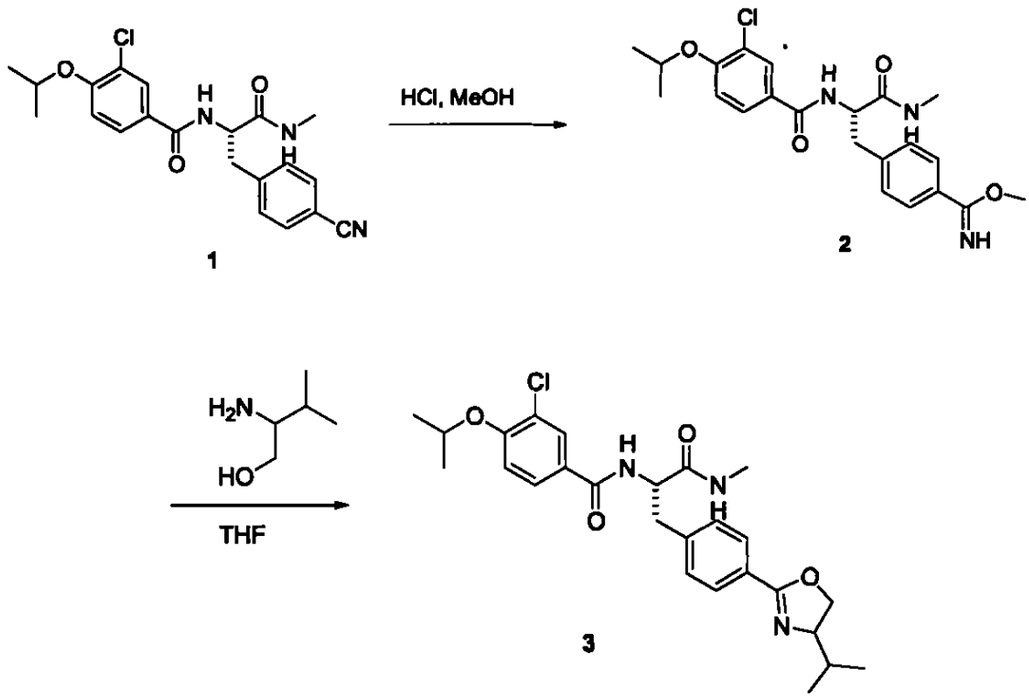
[00246] A una solución de **57** (3,0 g, 10,4 mmol) en DMF (50 ml) se le agregó **58** (1,69 g, 12,4 mmol) y HBTU (5,92 g, 15,6 mmol). La mezcla de reacción se controló mediante HPLC/MS. Luego de agitar 5 horas, los solventes se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó con una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:EtOAc, 1:1) para obtener **59** (3,50 g, 82%).

[00247] A una solución de **59** (200 mg, 0,491 mmol) en tolueno (5 ml) se le agregó reactivo de Lawesson (109 mg, 0,270 mmol). Luego de agitar a 100°C durante 30 minutos, los solventes se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó con una columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:EtOAc, 1:1) para obtener **60** (160 mg, 80%).

[00248] A una solución de **60** (150 mg, 0,431 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó TFA (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Los solventes se evaporaron a presión reducida y el residuo **61** (121 mg, 100%) se secó bajo vacío toda la noche.

[00249] A una solución en agitación de **61** (0,395 mmol) en DMF (5 ml) se le agregó **6** (180 mg, 0,473 mmol) y diisopropiletilamina (138 µl, 0,790 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se monitorizó mediante HPCL/MS. Luego de finalizado este paso, a la solución de reacción se le agregó metilamina 2M en THF (395 µl, 0,790 mmol) y HBTU (225 mg, 0,593 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 30 minutos, después de lo cual la mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC de fase reversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **62** (70,0 mg, 38,6%). LCMS ($M+H^+$) *m/z* 459,0.

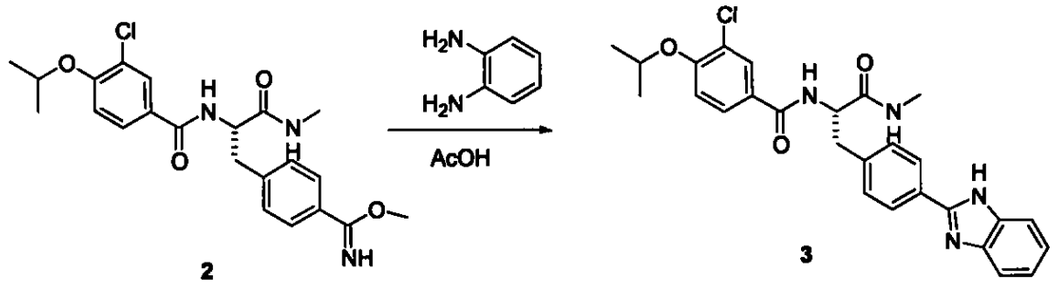
Ejemplo 29



[00250] Se saturó una solución del nitrilo **1** (640 mg, 1,6 mmol) y MeOH (25 ml) a 0°C con HCl (gas). El reactor se dejó calentar a 23°C. Luego de 2 horas a 23°C, la solución de reacción se concentró *al vacío* y el residuo resultante **2** se usó sin purificación ulterior.

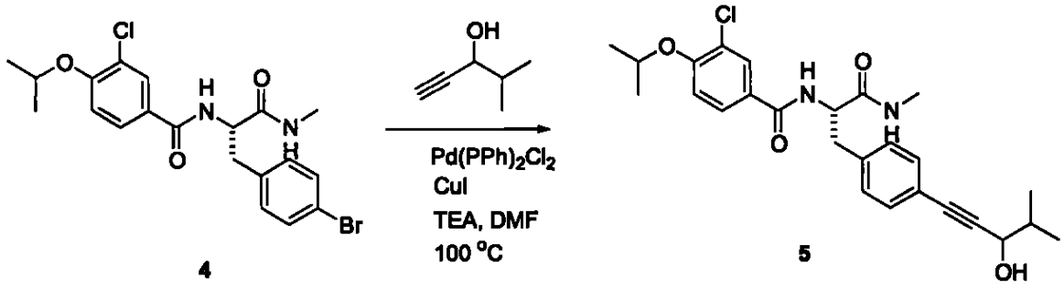
[00251] Se agitó una solución de imidato **2** (50 mg, 0,12 mmol) sin purificar, 2-amino-3-metil-propanol (36 mg, 0,35 mmol) y THF (1 ml) a 80°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró después *al vacío* y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con NaOH 1N (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 100% EtOAc) para obtener 25 mg (43%) del oxazol **3**. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 486,3.

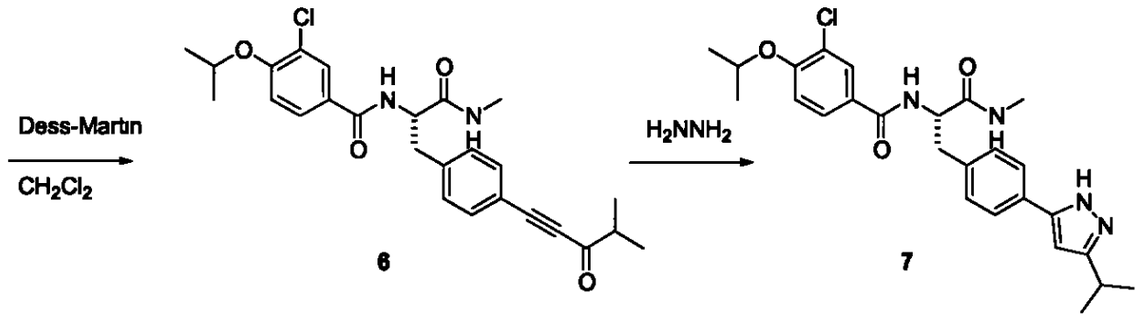
Ejemplo 30



[00252] Se agitó una solución del imidato **2** (50 mg, 0,12 mmol) sin purificar, fenilendiamina (36 mg, 0,32 mmol) y ácido acético (1 ml) a 80°C por 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró después *al vacío y* el residuo resultante se disolvió en EtOAc (10 ml) y se lavó con NaOH 1N (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:3 hexanos:EtOAc) para obtener 20 mg (34%) del benzimidazol **3**. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 491,2.

Ejemplo 31





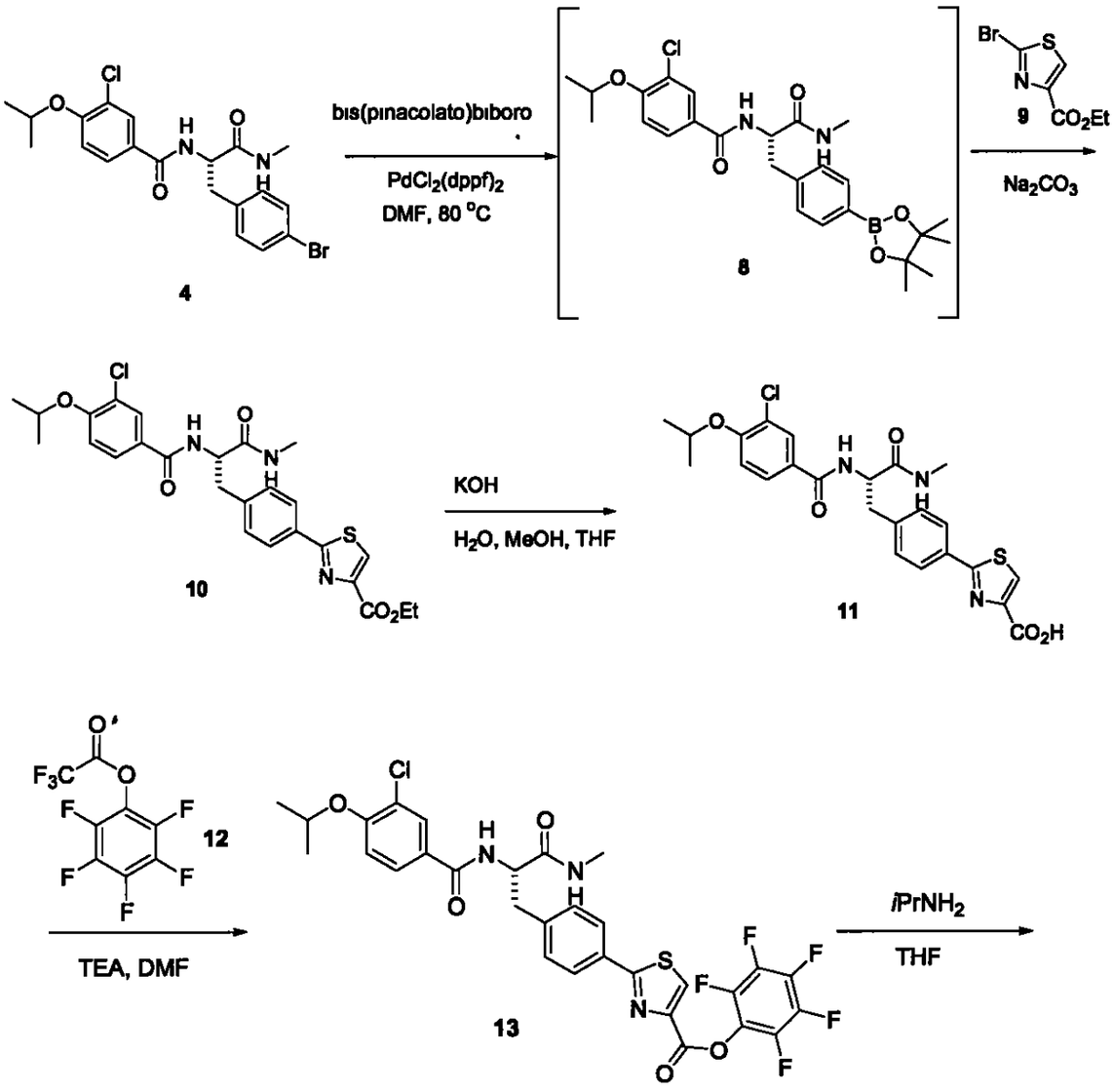
Se agitó una solución del bromuro **4** (500 mg, 1,1 mmol), 4-metil-1-pentin-3-ol (0,15 ml, 1,32 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (390 mg, 0,55 mmol), yoduro de cobre (52 mg, 0,28 mmol), trietilamina (5 ml) y DMF (10 ml) a 100 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción luego se concentró *al vacío* y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl 0,1N (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 hexanos:EtOAc) para obtener 200 mg (42%) del acetileno **5**. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 471,2.

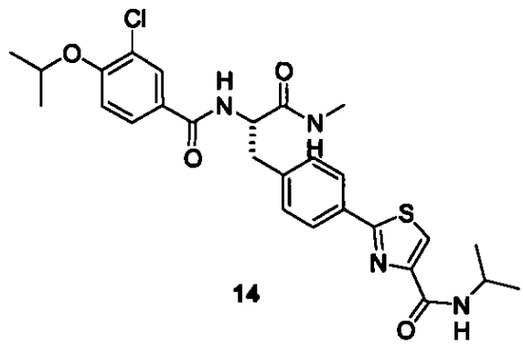
[00253] Se agitó una solución de alcohol **5** (50 mg, 0,12 mmol), periodinano Dess-Martin (90 mg, 0,21 mmol) y CH_2Cl_2 (3 ml) a 23°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se usó directamente.

[00254] Se agitó una solución de cetona **6** (30 mg, 0,06 mmol) sin purificar, hidrazina (0,13 ml, 1,0 M en THF) y DMF (1 ml) a 23°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego en EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl 0,1N (5 ml) y salmuera (5 ml).

La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) para obtener 5 mg (18%) de la pirazina **7**. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 483,2

Ejemplo 32





14

[00255] Una solución del bromuro **4** (500 mg, 1,1 mmol), bis(pinacolato)diboro (420 mg, 1,65 mmol), acetato de potasio (433 mg, 4,4 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfina) ferroceno]-dicloropaladio(II) (180 mg, 0,22 mmol) y DMF (5 ml) se agitó a 80 °C por 3 minutos. Se agregaron entonces el bromuro **9** (366 mg, 4,65 mmol) y Na_2CO_3 (4,4 ml, 2,0 m en H_2O) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en EtOAc (50 ml), las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 0,1 N (10 ml) y solución salina saturada (10 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) para obtener 165 mg (28%) del tiazol **10**. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 531,2.

[00256] Se agitó una solución del éster **10** (165 mg, 0,31 mmol), hidróxido de potasio (35 mg, 0,62 mmol), H_2O (1 ml), MeOH (1 ml) y THF (2 ml) a 50°C durante 2 horas. Luego la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con HCl 1N (5 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío y* el residuo resultante se usó directamente.

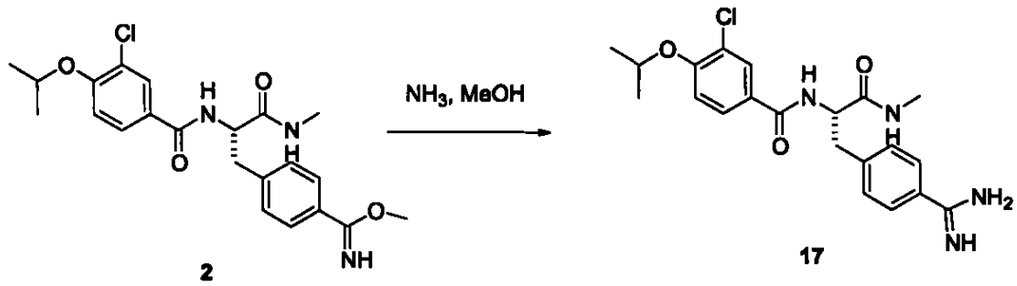
[00257] Se agitó una solución del ácido **11** (140 mg, 0,28 mmol),

trifluoracetato de pentafluorfenol **12** (96 µl, 0,56 mmol), trietilamina (77 µl, 0,56 mmol) y DMF (4 ml) a 23°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc (20 ml) y se lavó con HCl 1N (5 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 hexanos:EtOAc) para obtener 80 mg del éster **13**.

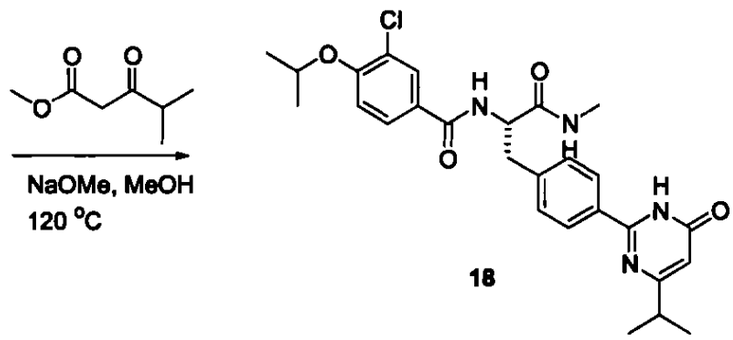
[00258] Se agitó una solución del éster **13** (20 mg, 0,03 mmol), isopropilamina

(5 µl, 0,06 mmol) y THF (1 ml) a 23°C durante 12 horas. La mezcla de la reacción se diluyó luego con EtOAc (20 ml) y se lavó con HCl 1N (5 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:3 hexanos:EtOAc) para obtener 9 mg (55%) de la amida **14**. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 543,2.

Ejemplo 33



2 **17**

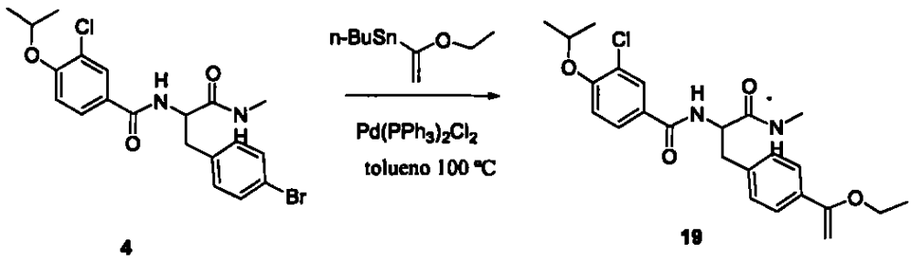


18

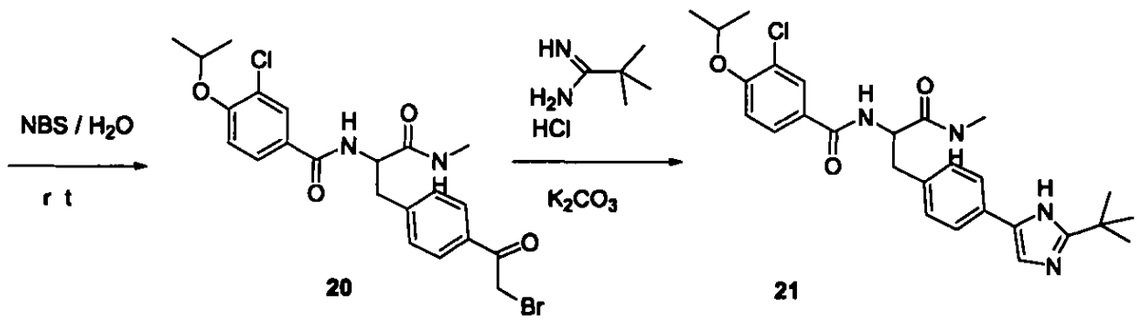
[00259] Se agitó una solución del imidato **2** (1,6 g, 4,0 mmol) y 2,0 m NH_3 en MeOH (10 ml) a 23 °C por 12 horas. La mezcla de reacción luego se concentró *al vacío* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:10 CH_2Cl_2:MeOH) para obtener 1,3 g (78%) de la amidina **17**. LRMS (M+H$^+$) *m/z* 417,2.

[00260] Se agitó una solución de la amidina **17** (50 mg, 0,12 mmol), isobutirilacetato de metilo (17 µl, 0,12 mmol) y NaOMe (0,5 m en MeOH, 0,72 ml) a 120°C durante 1 hora. La mezcla de reacción luego se concentró *al vacío* y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) para obtener 10 mg (16%) de la pirimidina **18**. LRMS (M+H$^+$) *m/z* 511,2.

Ejemplo 34



4 19



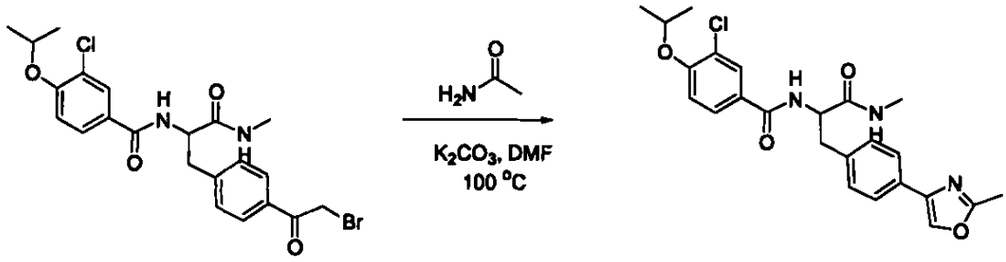
[00261] Se agitó una solución del bromuro **4** (1,0 g, 2,20 mol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (154 mg, 0,220 mol), tributil(1-etoxivinil)estaño (1,49 ml, 4,41 mmol) y tolueno (15 ml) en atmósfera de N_2 a 100°C durante 6 horas. Luego de completada la reacción, según la monitorización mediante LCMS, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró con Celite y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1:0,1 EtOAc: hexanos: trietilamina) para obtener 540 mg (55%) del estireno **19**. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 445,2.

[00262] Se agitó una solución del compuesto **19** (540 mg, 1,21 mmol), THF:H_2O (3:1, 12 ml) y N-bromo-succinimida (216 mg, 1,21 mmol) a 23°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción luego se concentró *al vacío* y el residuo sin purificar se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 EtOAc:hexanos) para obtener 210 mg (35%) de bromocetona **20**. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 495,1.

[00263] Se agitó una solución de la bromocetona **20** (210 mg, 0,42 mmol), K_2CO_3 (174 mg 1,26 mmol), clorhidrato de ter-butilcarbamidina (115 mg, 0,84 mmol) y DMF (4 ml) a 23°C en

atmósfera de N_2 durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró a alto vacío (0,1 mm Hg) y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 4:1 EtOAc:hexanos) para obtener 50 mg (24%) del imidazol **21**. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 497,2.

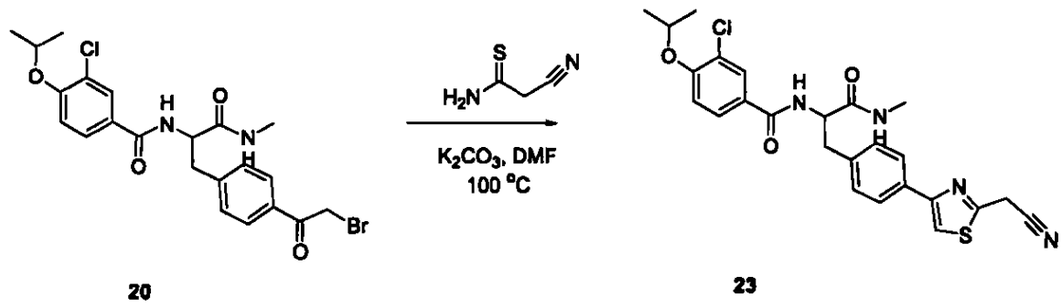
Ejemplo 35



20 **22**

[00264] Una solución de bromocetona **20** (25 mg, 0,05 mmol), K_2CO_3 (14 mg 0,1 mmol), acetamida (6 mg, 0,1 mmol) y DMF (1 ml) se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con salmuera (3 x 10 ml) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 2:1 EtOAc:hexanos) para obtener 5 mg (22%) de oxazol **22**. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 446,2.

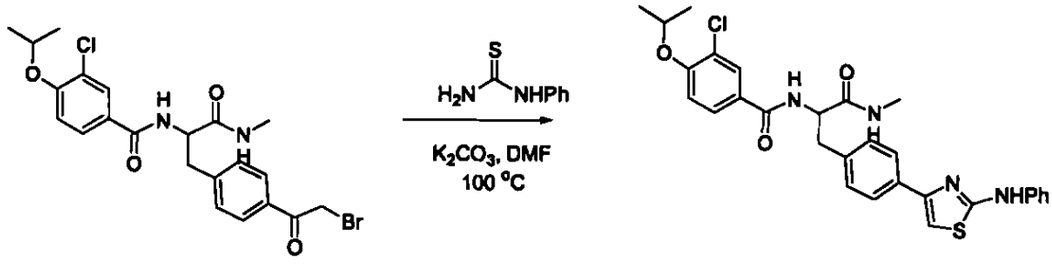
Ejemplo 36



20 **23**

[00265] Una solución de bromocetona **20** (25 mg, 0,05 mmol), K_2CO_3 (14 mg 0,1 mmol), cianotioacetamida (10 mg, 0,1 mmol) y DMF (1 ml) se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con salmuera (3 x 10 ml) y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) para obtener 5 mg (20%) de tiazol **23**. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 497,2.

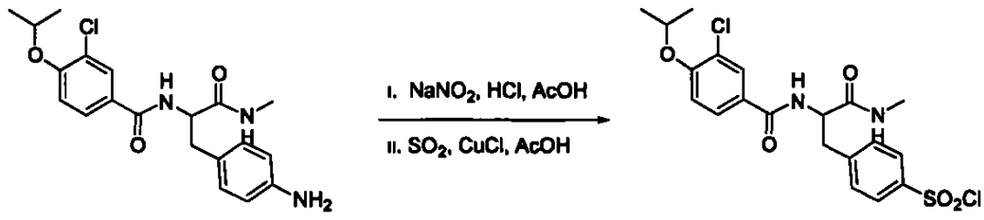
Ejemplo 37



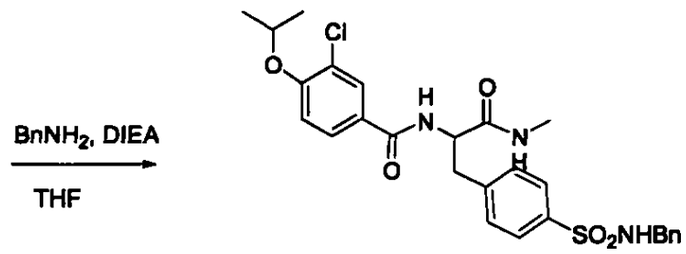
20 **24**

[00266] Una solución de bromocetona **20** (30 mg, 0,06 mmol), K_2CO_3 (25 mg 0,18 mmol), feniltiourea (18 mg, 0,12 mmol) y DMF (1 ml) se agitó a 100°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con salmuera (3 x 10 ml) y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) para conseguir 10 mg (30%) de aminotiazol **24**, LRMS ($M+H^+$) *m/z* 549,2.

Ejemplo 38



25 **26**



27

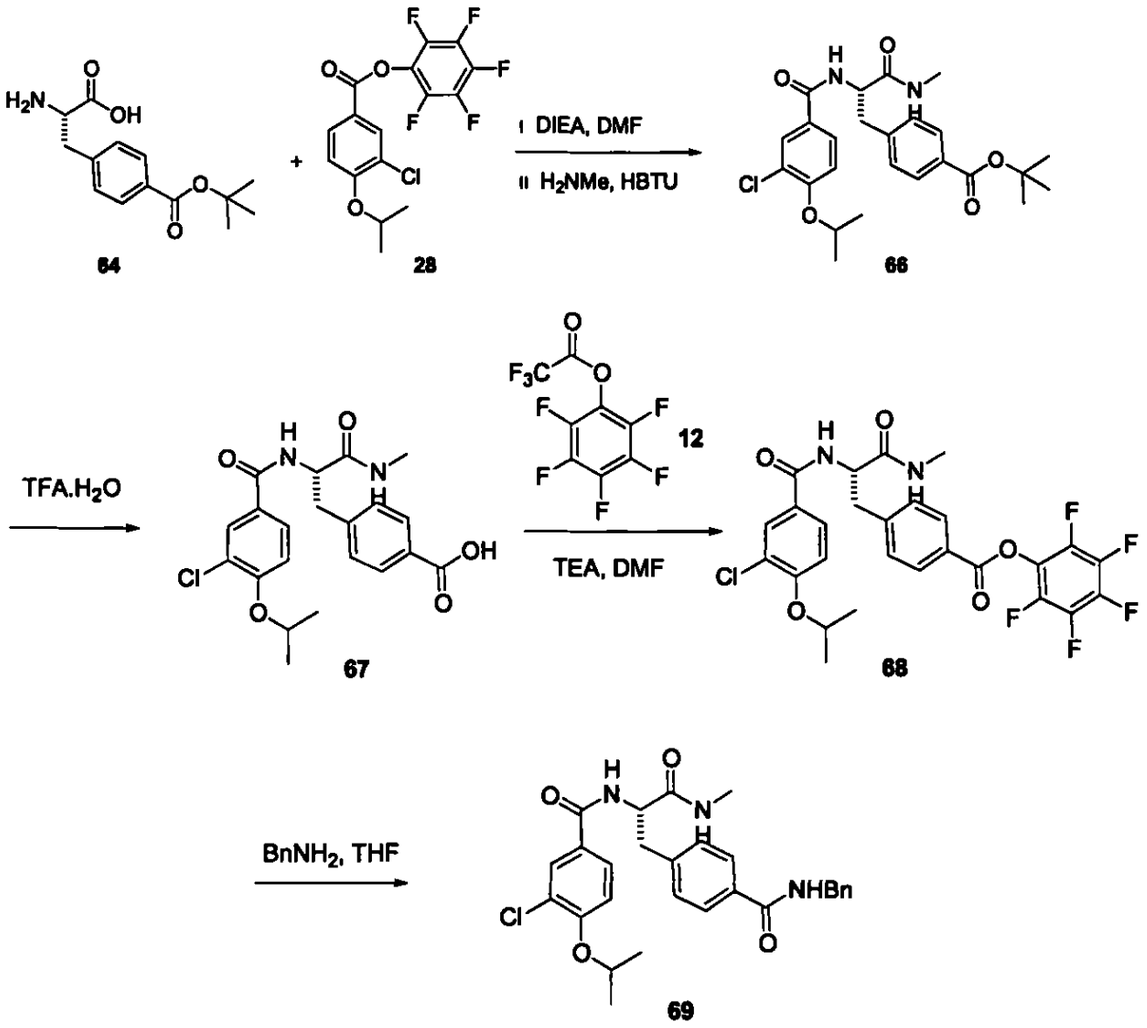
[00267] Una solución de anilina **25** (100 mg, 0,25 mmol), HCl concentrado (1 ml) y AcOH (1 ml) se enfrió hasta -5°C. A continuación, se añadió $NaNO_2$ (20 mg, 0,29 mmol) lentamente a la solución durante 1 minuto. La solución de la reacción se agitó a -5°C durante 45 minutos para conseguir una solución de la sal de diazonio.

[00268] En otro recipiente de reacción, se hizo burbujear SO_2 a través de una solución de AcOH (1 ml) y cloruro de cobre (I) (6 mg, 0,06 mmol) hasta obtener persistencia de un color verde azulado. La solución de diazonio se agregó entonces lentamente durante 1 minuto a la solución de SO_2/CuCl. La temperatura interna de la solución de reacción se redujo a menos de 30°C al agitarla. La mezcla de reacción obtenida se vertió entonces en H_2O (10 ml) frío, se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml) y la capa orgánica se desecó ($MgSO_4$), filtró y concentró al vacío. El cloruro de sulfonilo sin purificar **26** se usó sin más purificación.

[00269] Una solución de cloruro de sulfonilo **26** (74 mg, 0,16 mmol), etilamina diisopropílica (81 ml, 0,16 mmol), bencilamina (17 ml, 0,16 mmol) y THF (1 ml) se agitó a 23°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (15 ml), se lavó con salmuera (3 x 10 ml) y se concentró al vacío. El residuo obtenido

se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 1:1 EtOAc:hexanos) para conseguir 25 mg (29%) de sulfonamida **27**. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 544,2.

Ejemplo 39



[00270] Una solución de aminoácido **64** (2,20 g, 8,27 mmol), éster pentafluorofenílico **28** (3,0 g, 7,88 mmol), diisopropiletilamina (5,5 ml, 31,5 mmol) y DMF (30 ml) se agitó a 23°C. Después de 18 horas, se agregó H_2NMe (2,0M en THF, 3,94 ml), O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametil-uronio-hexafluor-fosfato (HBTU, 6,0 g, 15,76 mmol). Al cabo de 4 horas, la solución de

reacción se disolvió en EtOAc (200 ml), se lavó con salmuera (3 x 200 ml) y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, 2:1 EtOAc:hexanos) para conseguir 3,5 gr (93%) de amida **30**, LRMS ($M+H^+$) *m/z* 475,2.

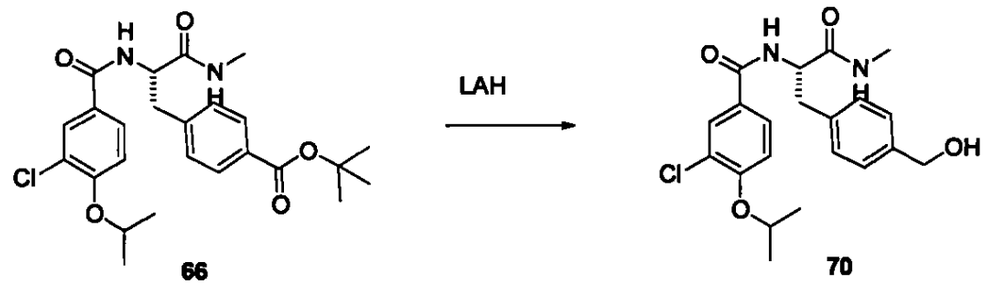
[00271] Una solución de éster **66** (3,5 g, 7,36 mmol), TFA:H_2O (97,5:2,5, 10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) se agitó a 23°C durante 3 horas. La solución de reacción se concentró al vacío y el residuo obtenido se colocó a vacío elevado durante 2 horas y, luego, se usó sin más purificación.

[00272] Una solución de ácido **67** (4,7 g, 11,2 mmol), trifluoroacetato de pentafluorfenol **12** (3,86 ml, 22,4 mmol), trietilamina (4,7 ml, 33,6 mmol) y DMF (25 ml) se agitó a 23 °C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con HCl 1N (50 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se desecó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice tipo "flash" (gel de sílice, 2:1 hexanos:EtOAc) para conseguir 1,1 gr (17%) del éster **68**.

[00273] Una solución de éster **68** (20 mg, 0,03 mmol), bencilamina (6 µl, 0,05 mmol) y THF (0,5 ml) se agitó a 23°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó, luego, con EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl 1 N (5 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se desecó ($MgSO_4$) y filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC de fase reversa (C18,

acetonitrilo/agua) para conseguir 13 mg (85%) de la amida **14**, LRMS (M+H$^+$) *m/z* 508,2.

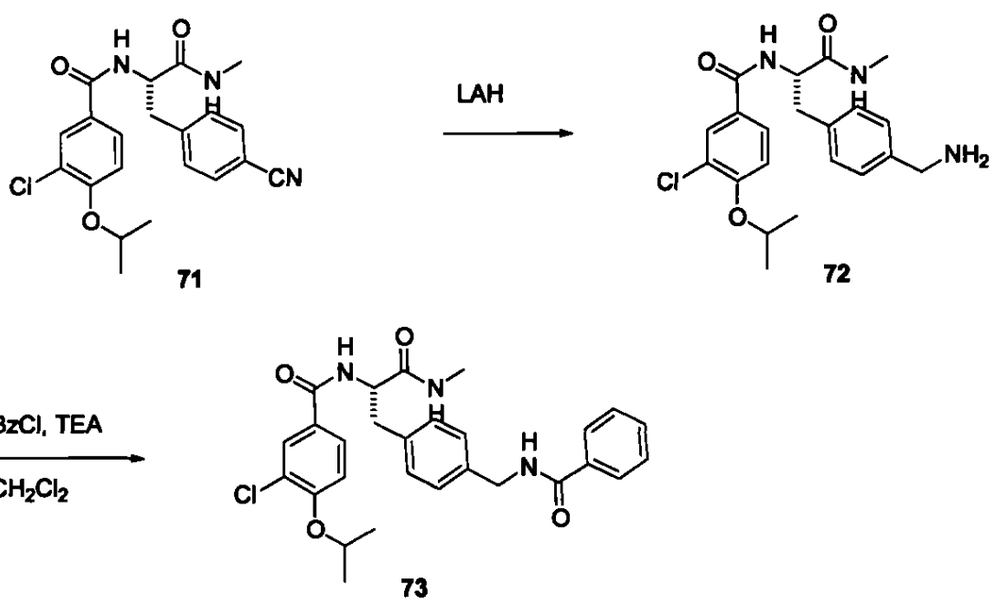
Ejemplo 40



66 **70**

[00274] Una solución de éster **66** (50 mg, 0,1 mmol), $LiAlH_4$ (1,0M en THF, 0,21 ml) y THF (1 ml) se agitó a 23 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se templó con MeOH (1 ml), se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl 1N (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se desecó ($MgSO_4$) y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) para conseguir 2 mg (5%) del alcohol **70**, LRMS (M+H$^+$) *m/z* 405,2.

Ejemplo 41

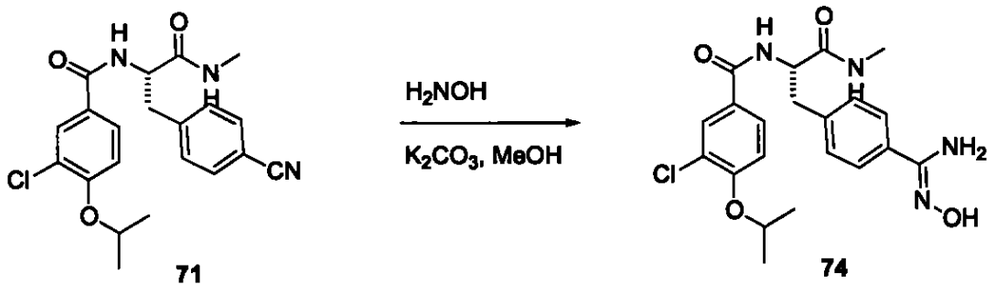


71 **72** **73**

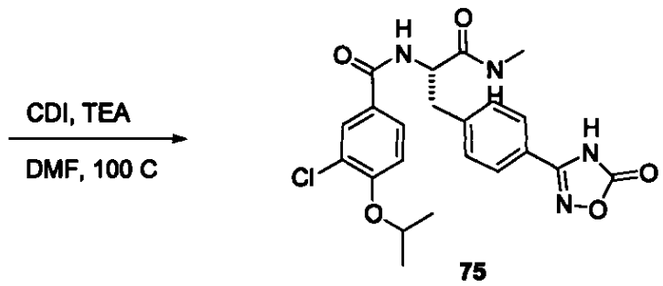
[00275] Una solución de nitrilo **71** (108 mg, 0,27 mmol), $LiAlH_4$ (1,0M en THF, 0,1 ml) y THF (2 ml) se agitó a 23°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió con MeOH (1 ml); después, se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl 1N (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se desecó ($MgSO_4$) y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) para conseguir 30 mg (28%) de la amina **72**, LRMS ($M+H^+$) *m/z* 404,2.

[00276] Una solución de amina **72** (10 mg, 0,02 mmol), cloruro de benzoílo (3,2 µl, 0,03 mmol), trietilamina (50 µl, 0,36 mmol) y CH_2Cl_2 (0,5 ml) se agitó a 23 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc (15 ml) y se lavó con HCl 1N (2 ml), $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se desecó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 hexanos:EtOAc) para conseguir 5 mg (49%) de la amida **73**, LRMS ($M+H^+$) *m/z* 508,2.

Ejemplo 42



293



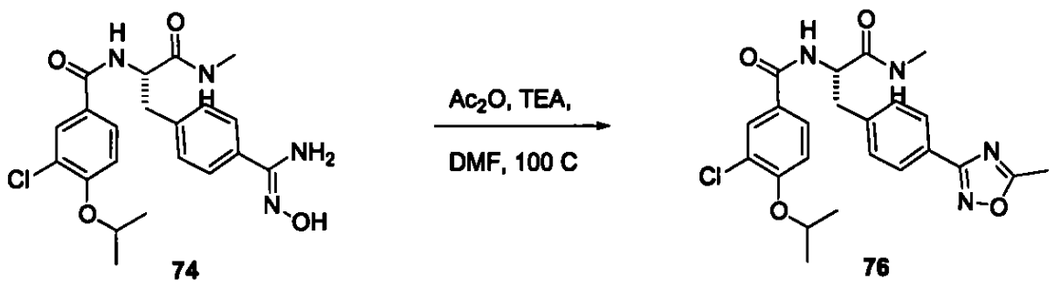
75

[00277] Una solución de nitrilo **71** (300 mg, 0,75 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (156 mg, 2,25 mmol), K_2CO_3 (726 mg, 5,25 mmol) y EtOH (10 ml) se agitó a 80°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo obtenido se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con salmuera (5 ml). La capa orgánica se desecó ($MgSO_4$) y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, 1:20 MeOH:EtOAc) para conseguir 80 mg (25%) de la hidroxiamidina **74**, LRMS ($M+H^+$) *m/z* 433,2.

[00278] Una solución de hidroxiamidina **74** (20 mg, 0,05 mmol), carbonildiimidazol (CDI, 15 mg, 0,09 mmol), trietilamina (13 µl, 0,09 mmol) y DMF (1 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con salmuera (3 x 5 ml). La capa orgánica se desecó ($MgSO_4$) y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:20 MeOH:EtOAc) para conseguir 10 mg (44%) de oxodiazolona **75**, LRMS ($M+H^+$) *m/z* 459,2.

295

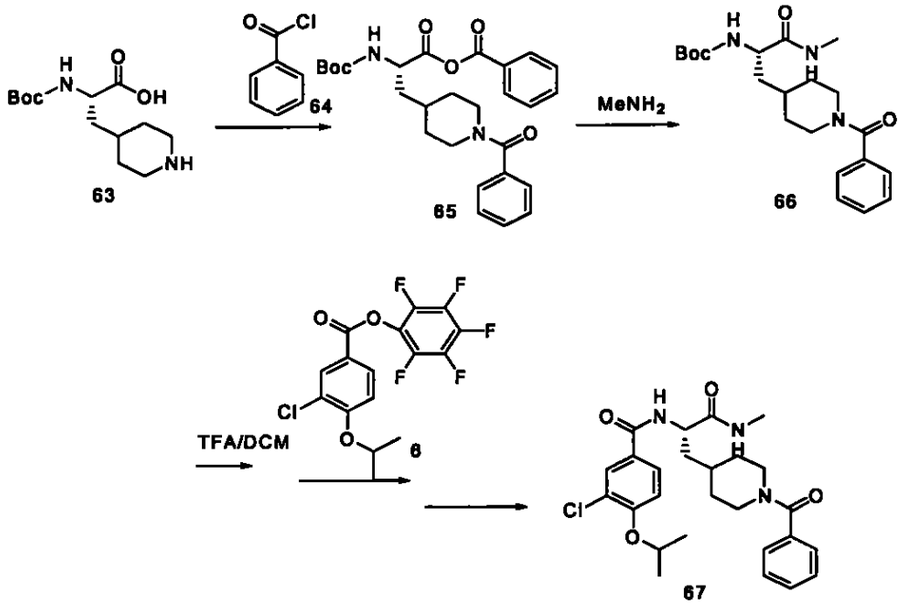
Ejemplo 43



74 76

[00279] Una solución de hidroxiamidina **74** (20 mg, 0,05 mmol), trietilamina (13 µl, 0,09 mmol), anhídrido acético (0,5 ml) y DMF (0,5 ml) se agitó a 100°C durante 2 horas. El residuo resultante se diluyó con EtOAc (15 ml) y se lavó con salmuera (3 x 5 ml). La capa orgánica se desecó ($MgSO_4$) y se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:20 MeOH:EtOAc) para conseguir 13 mg (57%) del oxodiazol **75**, LRMS ($M+H^+$) *m/z* 457,2.

Ejemplo 44

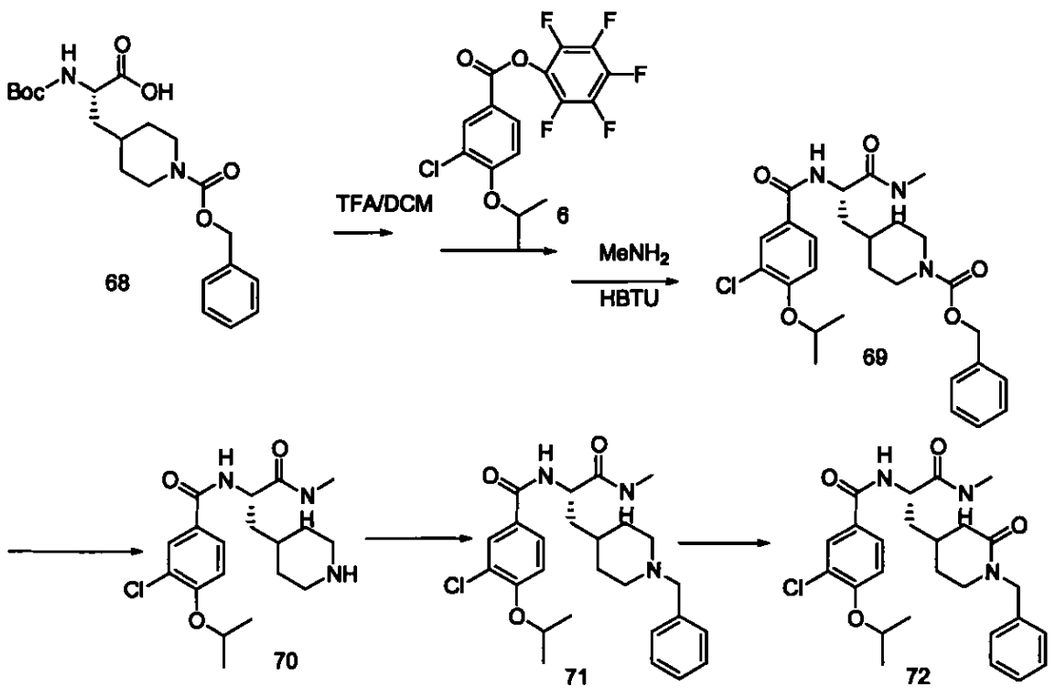


63 64 65 66 67

[00280] A una solución de **63** (100 mg, 0,367 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron cloruro benzoico **64** (93,8 µl, 0,808 mmol) y diisopropiletilamina (192 µl, 1,10 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió metilamina 2M en THF (550 µl, 1,10 mmol) a la solución de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de gel de sílice (hexano:EtOAc, 1:1) para obtener **66** (100 mg, 70%).

[00281] A una solución de **66** (100 mg, 0,257 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 100 minutos. Los solventes se evaporaron en unas condiciones de presión reducida y el residuo se desecó a vacío elevado durante la noche. El residuo se disolvió en DMF (2 ml) y, luego, se agitó con **6** (117 mg, 0,308 mmol) y diisopropiletilamina (90,0 µl, 0,515 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue controlada mediante HPLC de fase inversa/EM. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después de lo cual se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **67** (100 mg, 52,9%). CLMS $(M+H^+)$ *m/z* 486,2.

Ejemplo 45



[00282] A una solución de **68** (500 mg, 1,23 mmol) en DCM (10 ml) se añadió TFA (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y, luego, se evaporaron los solventes en condiciones de presión reducida. El residuo resultante (~1,23 mmol) volvió a suspenderse en DMF (50 ml), al cual se añadieron **6** (562 mg, 1,48 mmol) y diisopropiletilamina (429 µl, 2,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue controlada mediante HPLC de fase inversa/EM. Cuando el material inicial ya no se observaba, se añadieron a la solución metilamina 2M en THF (1,23 ml, 2,46 mmol) y HBTU (702 mg, 1,85 mmol). Después de agitar durante 30 minutos, los solventes se evaporaron en condiciones de presión reducida y el residuo se purificó mediante columna ultrarrápida con gel de sílice (hexano:EtOAc, 1:1) para obtener **69** (450 g, 71%). CLMS ($M+H^+$) *m/z*

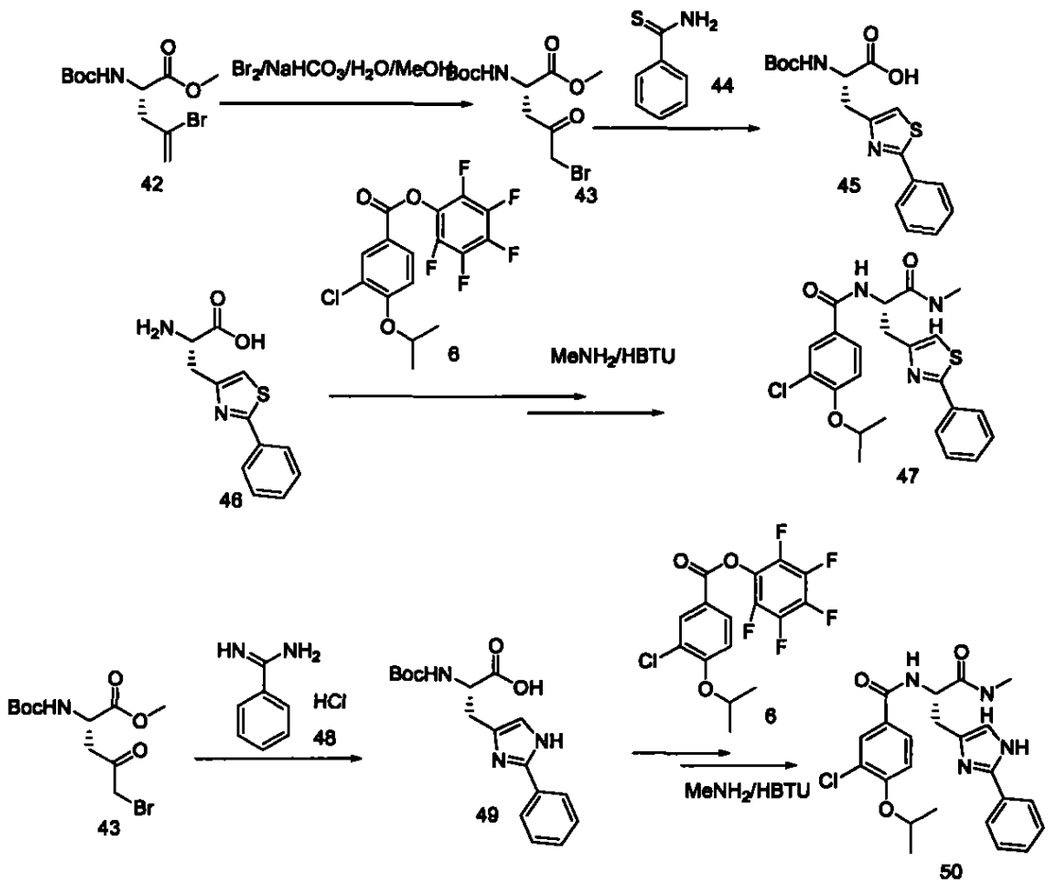
516,2.

[00283] **69** (400 mg, 0,775 mmol) se disolvió en solución de HBr/HOAc (10 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se eliminaron los solventes. El residuo se disolvió en solución de bicarbonato de sodio (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml) tres veces. Las capas combinadas de DCM se desecaron sobre sulfato de sodio y se filtraron y el filtrado se concentró en condiciones de presión reducida para dar **70** (285 mg, 96%).

[00284] A una solución de **70** (82,5 g, 0,216 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron bromuro bencílico (30,8 µl, 0,259 mmol) y diisopropiletilamina (75,3 µl, 0,432 mmol). La mezcla de reacción fue controlada mediante HPLC de fase inversa/EM. Después de agitar durante 2 horas, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **71** (183 mg, 90%). CLMS ($M+H^+$) *m/z* 472.1

[00285] A una solución de **71** (128 mg, 0,271 mmol) en agua (1 ml) y metanol (1 ml) se añadieron EDTA sódico (273 mg, 0,814 mmol), HOAc (20 µl) y $Hg(OAc)_2$ (259 mg, 0,814 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 8 horas, después de lo cual los solventes se evaporaron en condiciones de presión reducida. El residuo volvió a disolverse en DMF (2 ml) y se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **72** (37,6 mg, 28,5%). CLMS ($M+H^+$) *m/z* 486,1.

Ejemplo 46



[00286] A una solución de **42** (1,0 g, 3,24 mmol) en metanol/agua (2/1, 20 ml) se añadió bicarbonato de sodio (327 mg, 3,24 mmol). Mientras se agitaba sobre baño de hielo, se agregó bromo (200 µl, 3,89 mmol) gota a gota en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se controló mediante HPLC de fase inversa/EM. Cuando el material inicial ya no podía observarse, los solventes se evaporaron en condiciones de presión reducida. El residuo se disolvió en agua (100 ml) y se extrajo con DCM (50 ml) tres veces. Las capas de DCM combinadas se desecaron sobre sulfato de sodio, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar **43**.

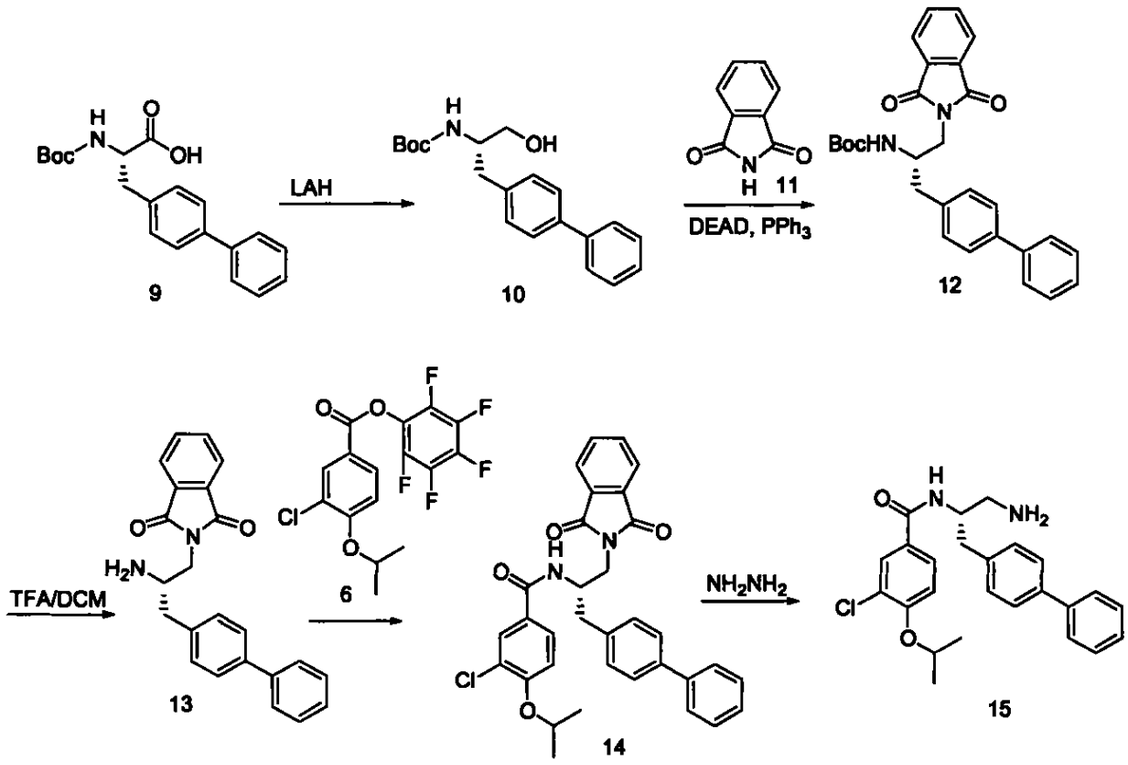
[00287] A una solución de **43** sin purificar (3,24 mmol) en metanol (50 ml) se añadieron diisopropiletilamina (1,14 ml, 6,48 mmol) y tioamida bencílica **44** (445 mg, 3,24 mmol). Después de agitar a reflujo durante 24 horas, los solventes se evaporaron en condiciones de presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **45** (200 mg, 18%).

[00288] A una solución de **45** (150 mg, 0,431 mmol) en DCM (5 ml) se añadió TFA (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. A continuación, los solventes se evaporaron en condiciones de presión reducida y el residuo **46** (107 mg, 100%) se desecó a vacío elevado durante la noche.

[00289] A una solución de **46** (0,431 mmol) en DMF (20 ml) ya agitada, se añadieron **6** (197 mg, 0,517 mmol) y diisopropiletilamina (150 µl, 0,862 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se controló mediante HPLC de fase inversa/EM. Cuando el material inicial ya no podía observarse, se añadieron a la solución metilamina 2M en THF (0,431 ml, 0,862 mmol) y HBTU (245 mg, 0,647 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, después de lo cual la mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **47** (80,0 mg, 40,5%). CLMS $(M+H^+)$ *m/z* 458,1.

[00290] Los mismos procedimientos usados para **47** se usaron para obtener **50** (58,3 mg). CLMS $(M+H^+)$ *m/z* 441,4.

Ejemplo 47



[00291] A una solución ya agitada de Boc-*p*-bifenilalanina **9** (3,0 gr, 8,79 mmol) en THF (200 ml) sobre baño de hielo se añadió LAH (1,0M en THF, 17,6 ml, 17,6 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se templó con MeOH (10ml) seguido de solución de NaOH (17,6 ml, 35,1 mmol). La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró en condiciones de presión reducida. El residuo se disolvió en agua (200 ml) y se extrajo con DCM (200 ml) tres veces. Las capas de DCM combinadas se desecaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron en condiciones de presión reducida para obtener **10** (2,85gr, 98%).

[00292] A una solución agitada de **10** (2,85 gr, 8,70 mmol) en THF (250 ml) se añadieron **11** (1,54gr, 10,4 mmol) y trifenilfosfino (2,51gr, 9,57 mmol). A continuación se añadió

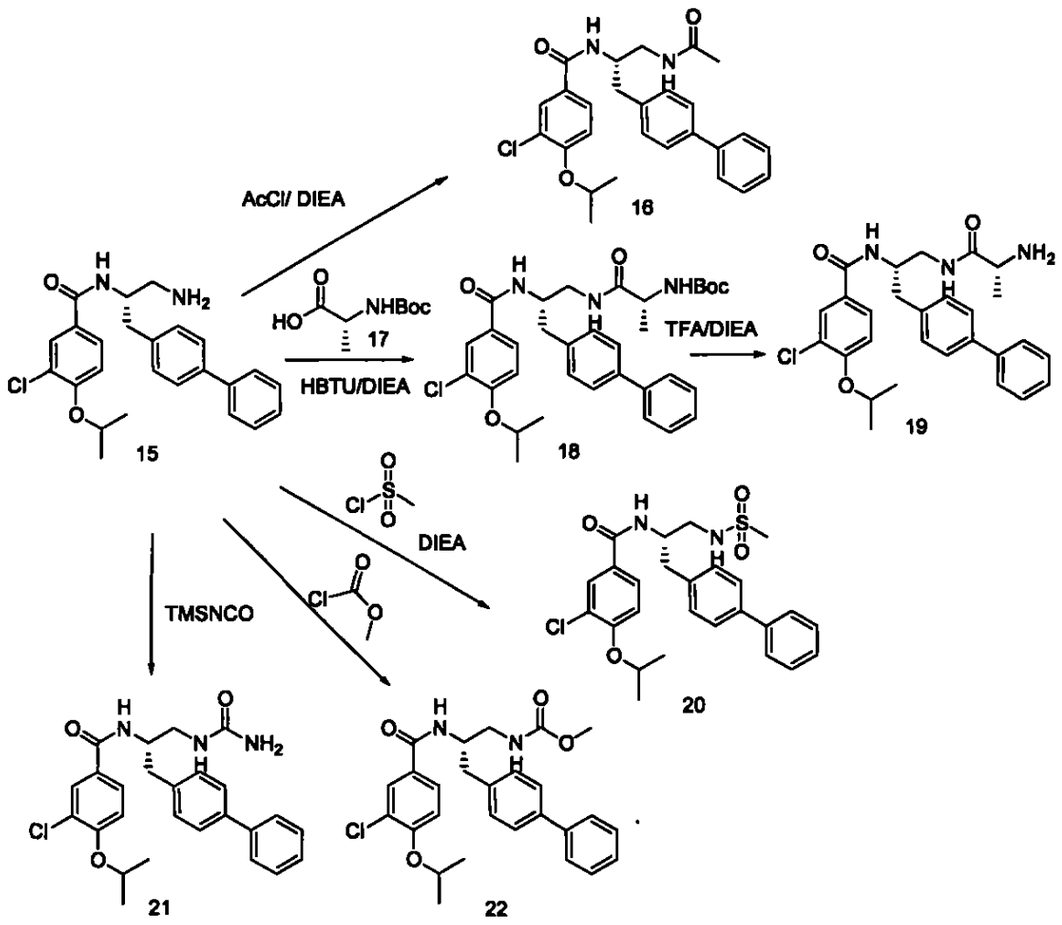
DEAD (1,49 ml, 9,57 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (hexano:EtOAc, 6:1) para obtener el producto **12** (2,0gr, 50%).

[00293] A una solución de **12** (2,0 gr, 4,38 mmol) en DCM (50 ml) se añadió TFA (50 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y, luego, se concentró al vacío para obtener **13** (1,56 gr 100%).

[00294] A una solución de **13** en DMF (100 ml) se añadieron **6** (2,0 gr, 5,26 mmol) y diisopropiletilamina (1,53 ml, 8,76 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Los solventes se evaporaron en condiciones de presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice (hexano:EtOAc = 2:1) para obtener **14** (1,5 gr, 61,9%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 553,1.

[00295] A una solución de **14** (1,5 gr, 2,71 mmol) en metanol (20 ml) se añadió hidrato de hidracina (0,845 ml, 27,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 5 horas y, luego, se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró en condiciones de presión reducida para obtener **15** (1,0gr, 87,2%). CLMS ($M+H^+$) *m/z* 423,1.

Ejemplo 48



[00296] A una solución de **15** (20,0 mg, 0,0473 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron diisopropiletilamina (24,7 µl, 0,142 mmol) y cloruro acetílico (5,0 µl, 0,0709 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y, luego, se concentró en condiciones de presión reducida y se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **16** (8,0 mg, 36,4%). CLMS ($M+H^+$) *m/z* 465,2.

[00297] A una solución de **15** (60,0 mg, 0,142 mmol) en DCM (2 ml) se añadieron diisopropiletilamina (49,5 µl, 0,282 mmol), **17** (32,2 mg, 0,170 mmol) y HBTU (80,8 mg, 0,213 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y, luego, se concentró en

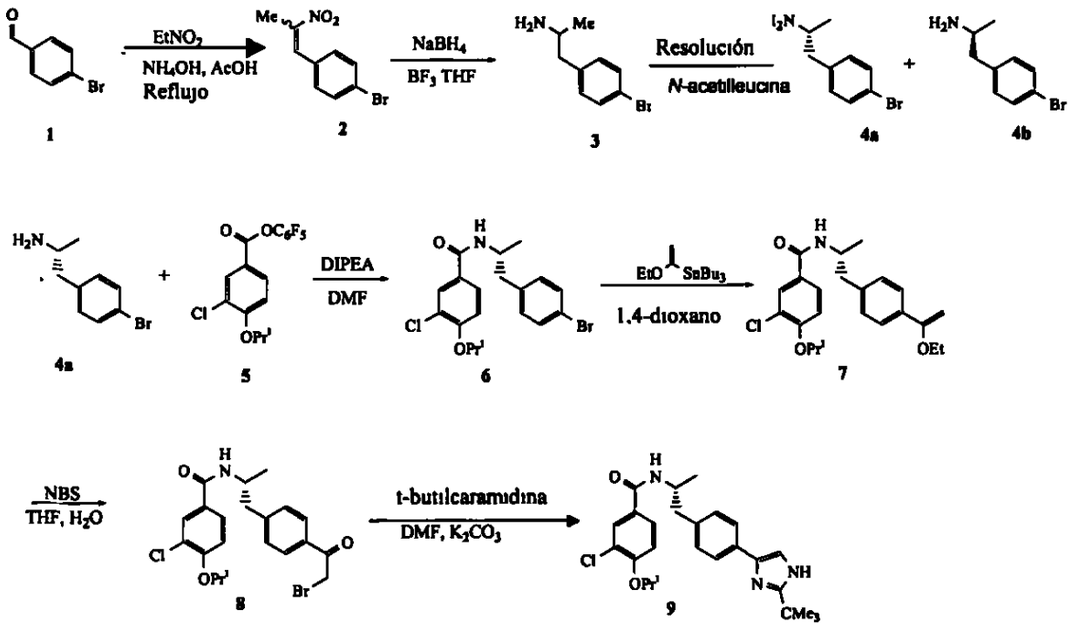
condiciones de presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en DCM (1 ml) y TFA (1 ml), se agitó durante 10 minutos y se concentró en condiciones de presión reducida, y el producto fue purificado mediante HPLC de fase inversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **19** (25,0 mg, 35,6%). CLMS ($M+H^+$) *m/z* 494,2.

[00298] A una solución de **15** (35,0 mg, 0,0828 mmol) en DCM (2 ml) se añadieron diisopropiletilamina (28,8 µl, 0,166 mmol) y cloruro de metansulfonilo (9,64 µl, 0,124 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, se concentró en condiciones de presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener 20 (25,0 mg, 60,3%). CLMS (M+H+) m/z 501,2.

[00299] A una solución de **15** (60,0 mg, 0,142 mmol) en DCM (2 ml) se añadieron diisopropiletilamina (49,5 µl, 0,282 mmol) y trimetilsililisocianuro (19,6 mg, 0,170 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, se concentró en condiciones de presión reducida y el producto se purificó mediante HPLC de fase reversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **21** (20,6 mg, 31,1%). CLMS ($M+H^+$) *m/z* 466,1.

[00300] A una solución de **15** (60,0 mg, 0,142 mmol) en DCM (2 ml) se añadieron diisopropiletilamina (49,5 µl, 0,282 mmol) y cloroformiato de metilo (13,1 µl, 0,170 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, se concentró en condiciones de presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **22** (19,9 mg, 29,1%). CLMS ($M+H^+$) *m/z* 481,1.

Ejemplo 49



[00301] Una solución de 4-bromobenzaldehído (14,8 gr, 80 mmol) y acetato de amonio (14,0 gr, 180 mmol) en nitroetano (50,0 gr) se calentó hasta reflujo durante 8 horas. A continuación, se enfrió hasta la temperatura ambiente y se sometió a partición entre diclorometano (150 ml) y agua (30 ml). Las fases se separaron, después de lo cual la capa orgánica se desecó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se pasó a través de una columna de tapón de gel de sílice (acetato de etilo/hexano como eluyente) seguido de recristalización a partir del metanol para obtener el producto intermedio 2 (9,8 gr, 51%), que demostró ser suficientemente puro para usar en transformaciones subsiguientes (CL/EM (LRMS ($M+H^+$) *m/z:* 240,97).

[00302] A una solución a 0°C de borohidrato de sodio (4,6 gr, 124 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió el complejo

borano-tetrahidrofurano (150 ml, 150 mmol, 1,0M). La solución obtenida se agitó entonces a temperatura ambiente durante otros 15 minutos. Se añadió el agente intermedio **2** (6,5 gr, 27 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) gota a gota y la solución resultante se sometió a reflujo durante 4 horas, se enfrió hasta la temperatura ambiente y la reacción se templó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener el agente intermedio **3** (5,2 gr, 90%) que fue caracterizado por CL/EM (LRMS ($M+H^+$) *m/z:* 213,02).

[00303] Una solución a 0°C de amina **3** (4,0 gr, 16 mmol) en acetato de etilo (30 ml) se saturó con ácido clorhídrico (gas). La sal obtenida se recogió por filtración y se secó al vacío.

[00304] La sal sódica de *L*-N-acetilleucina (8,0 mmol) (preparada añadiendo solución de hidróxido de sodio 1N a una suspensión de *L*-N-acetilleucina (1,39 gr, 8,0 mmol) en 5 ml de agua hasta obtenerse un pH = 7) se añadió lentamente a una solución ya agitada de la sal clorhidrato del compuesto **3** mencionado en agua (10 ml). Durante la noche, se formaron cristales que se extrajeron por filtración, se lavaron con una pequeña cantidad de agua fría y recristalizaron a partir de metanol absoluto. La sal cristalina **4a** se recogió y secó al vacío.

[00305] Los licores madre, ricos en (*S*)-**3**, se combinaron, se hicieron muy alcalinos con solución de hidróxido de sodio 5N y

se lavaron tres veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se desecaron sobre sulfato de sodio. Después de extraer el sulfato de sodio, se pasó ácido clorhídrico a través de la solución hasta completar la precipitación de la sal clorhidrato. El mismo procedimiento mencionado se aplicó con sal de *D*-N-acetilleucina. La sal **4b** cristalina se recogió y secó al vacío.

[00306] La sal diastereómera de cada enantiómero se sometió a partición entre 20 ml de agua, se hizo muy alcalina con soluciones de hidróxido de sodio 5N y se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. Los solventes se extrajeron y ambos productos demostraron ser suficientemente puros para su uso en transformaciones siguientes (**4a**: 1,3 gr, 32%; **4b**: 0,9gr, 22%) (^{1}H-RMN y CL/EM (LRMS ($M+H^+$) *m/z*: 213,02)). La electroforesis capilar indicó > 98% *ee*.

[00307] A una solución a temperatura ambiente de amina **4a** (111 mg, ·0,52 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agregó diisopropiletilamina (99 µl, 0,57 mmol). La solución obtenida se agitó durante 5 minutos y se añadió el agente intermedio **5** (217 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos y los solventes se extrajeron al vacío. El residuo se sometió a partición entre acetato etílico (20 ml) y solución acuosa de ácido cítrico (20 ml, 10%). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de ácido cítrico (20 ml, 10%) y solución acuosa de hidróxido de potasio (2 x 20 ml, 0,1M). A continuación, se agitó

sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener **6** (212 mg, 100%), que demostró ser suficientemente puro para su uso en transformaciones siguientes (LRMS ($M+H^+$) *m/z*: 410,1).

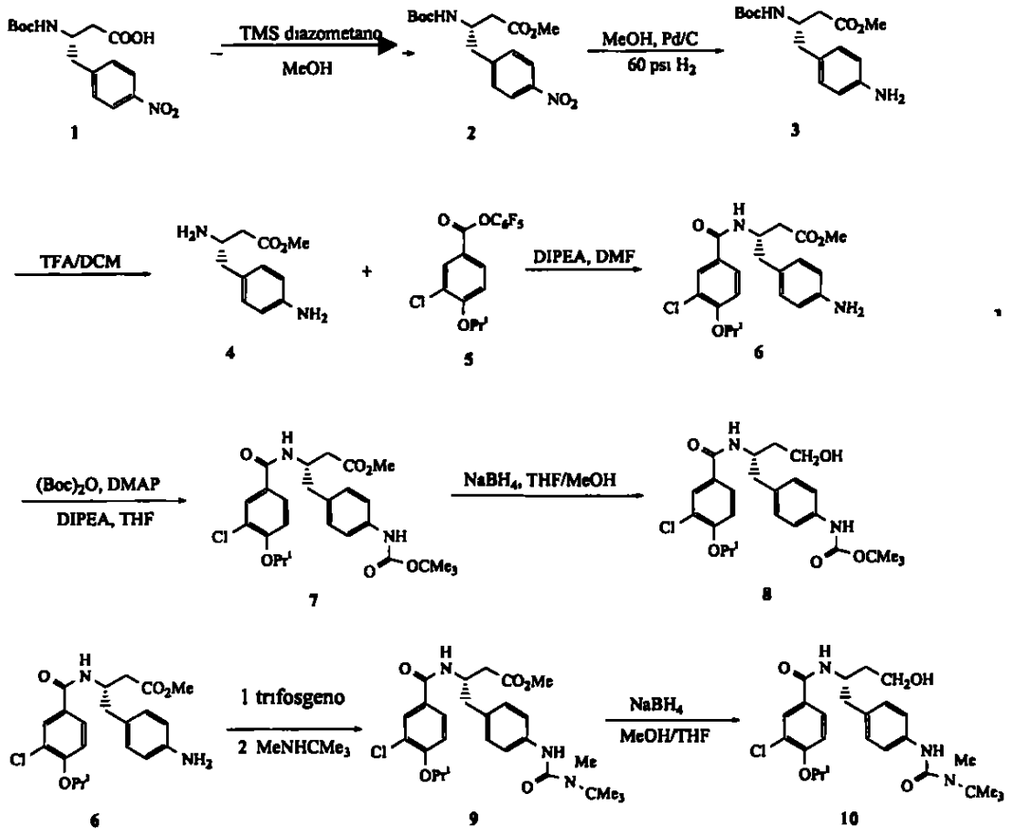
[00308] A una solución a temperatura ambiente de bromuro **6** (212 mg, 0,53 mmol) en dioxano (10 ml) se añadieron *trans*-diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (37 mg, 10 mol %) y 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (481 mg, 1,33 mmol), sucesivamente. La solución obtenida se calentó hasta 100°C durante 4 horas. Se enfrió hasta la temperatura ambiente y los solventes se extrajeron al vacío. El residuo se purificó entonces mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo más 5% de trietilamina) para obtener el producto intermedio **7** (250 mg) que era inestable y que demostró ser suficientemente puro para su uso en transformaciones siguientes CL/EM (LRMS ($M+H^+$) *m/z*: 402,8).

[00309] El producto intermedio **7** en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (3 ml) se agitó con *N*- bromosuccinimida (190 mg, 1,1 mmol) a 50°C durante 2 horas. Los solventes se extrajeron al vacío y el residuo obtenido se sometió a partición entre agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó entonces por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener el producto intermedio **8** (55 mg, 23%), que fue caracterizado por CL/EM (LRMS ($M+H^+$) *m/z*: 452,1).

[00310] A una solución a temperatura ambiente del agente intermedio **9** (55 mg, 0,12 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se

añadió carbonato de potasio (34 mg, 0,24 mmol) y *terc*-butilcarbamidina (31 mg, 0,30 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 50°C durante hora y media. Se enfrió a temperatura ambiente y los solventes se extrajeron al vacío. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó entonces por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener **9** (35 mg, 67%), que se caracterizó por ^{1}H RMN y CL/EM (LRMS ($M+H^+$) *m/z:* 452,1).

Ejemplo 50



[00311] A una solución a temperatura ambiente de ácido **1** (2,98 gr, 9,2 mmol) en metanol (15 ml) se añadió una solución de TMS diazometano en hexanos (9,2 ml, 18,4 mmol, 2,0M) gota a gota. La solución amarilla obtenida se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y los solventes se extrajeron al vacío. El aceite viscoso residual **2** (3,10 gr, 9,2 mmol) se secó y demostró ser lo suficientemente puro para su uso en transformaciones siguientes (CL/EM (LRMS ($M+H^+$) *m/z*: 339,10)).

[00312] Una mezcla del agente intermedio **2** (3,10 gr, 9,2 mmol) y paladio sobre carbono (310 mg) en metanol (30 ml) se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación se filtró a través de *Celite* y se concentró para dar la anilina **3** (2,47 gr, 8,0 mmol) en forma de un aceite viscoso, que se desecó y demostró ser lo suficientemente puro para su uso en transformaciones siguientes (CL/EM (LRMS ($M+H^+$) *m/z*: 309,20))

[00313] A una solución a temperatura ambiente de anilina **3** (2,47 gr, 8,0 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoracético (20 ml). La solución obtenida se agitó durante 45 minutos y los solventes se extrajeron al vacío. El residuo se sometió a partición entre diclorometano (75 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y las capas se separaron. La fase acuosa se saturó con cloruro sódico y se extrajo con diclorometano (3 x 75 ml) y tetrahidrofurano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar **4** (1,30 gr,

6,3 mmol) en forma de un aceite viscoso que fue caracterizado por CL/EM (LRMS (MH) *m/z*: 209,30).

310

[00314] Una solución de amina **4** (1,30 gr, 6,25 mmol) en dimetilformamida (20 ml) se agitó con diisopropiletilamina (3,27 ml, 18,80 mmol) a temperatura ambiente durante 5 minutos, seguido por la adición del agente intermedio **5** (2,38 gr, 6,25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos y los solventes se extrajeron al vacío. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se desecaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener **6** (1,47 gr, 58%) en forma de un sólido blanco esponjoso, que fue caracterizado por (CL/EM (LRMS ($M+H^+$) *m/z*: 405,15).

[00315] A una solución a temperatura ambiente de anilina **6** (131 mg, 0,32 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadieron diisopropiletilamina (85 µl, 0,48 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (15 mg, 0,12 mmol), y di-*terc*-butildicarbonato (85 mg, 0,39 mmol). La solución obtenida se agitó durante la noche y, luego, se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó con solución acuosa de ácido clorhídrico (2 x 15 ml, 0,1M) y se secó sobre sulfato de sodio. La extracción de los solventes dio carbamato **7** (139 mg, 88%) como un sólido vítreo, que demostró ser suficientemente puro para su uso en transformaciones siguientes (CL/EM (LRMS ($M+H^+$) *m/z*: 505,10).

312

311

[00316] A una solución a temperatura ambiente de carbamato **7** (139 mg, 0,28 mmol) en metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadió borohidrato de sodio (261 mg, 6,9 mmol). La mezcla obtenida se agitó durante 2 horas, después de lo cual los solventes se extrajeron al vacío. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se desecaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa usando un gradiente de fase móvil que consistió en acetonitrilo y agua. El producto puro **8** (47 mg, 36%) fue aislado y caracterizado por ^{1}H-RMN y CL/EM (LRMS ($M+H^+$) *m/z*: 477,20).

[00317] A una solución a 0°C de trifosgeno (37 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota una solución de **6** (145 mg, 0,36 mmol) y diisopropiletilamina (130 µl, 0,75 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La mezcla obtenida se mantuvo en una atmósfera de nitrógeno a la misma temperatura durante 30 minutos y se enfrió con metil-*terc*-butilamina (215 µl, 1,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos más, seguidos de extracción de los solventes al vacío. El residuo se sometió a partición entre acetato de etilo (15 ml) y solución acuosa de ácido clorhídrico (15 ml, 0,1M), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío para dar urea **9** (152 mg, 0,29 mmol) en

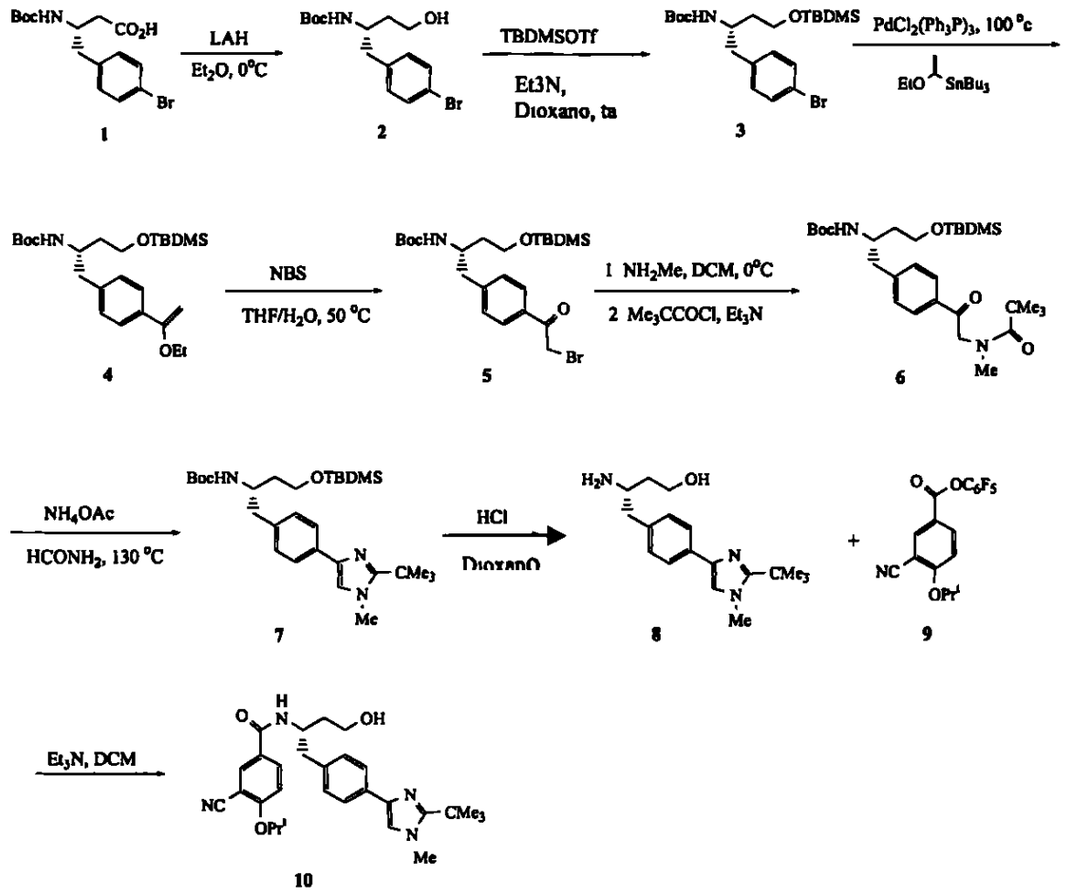
313

forma de un sólido vítreo que demostró ser lo suficientemente puro para su uso en transformaciones siguientes (CL/EM (LRMS ($M+H^+$) *m/z*: 518,2).

[00318] A una solución a temperatura ambiente de urea **9** (150 mg, 0,29 mmol) en metanol (2 ml) y tetrahidrofurano (2 ml) se añadió borohidrato de sodio (260 mg, 6,90 mmol). La mezcla obtenida se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Los solventes se extrajeron y el residuo se sometió a partición entre el acetato de etilo (15 ml) y agua (15 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa usando un gradiente de fase móvil constituido por acetonitrilo y agua. El producto puro **10** (4 mg, 28%) se aisló y caracterizó por ^{1}H-RMN y CL/EM (LRMS ($M+H^+$) *m/z*: 490,1).

313

Ejemplo 51



[00319] A una solución del ácido carboxílico **1** (10,0 g, 28 mmol) en éter dietílico anhidro (200 ml) a 0°C se le agregó por goteo una solución de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (40 ml, 40 mmol, 1M). La solución resultante se agitó luego durante 2 horas más a la misma temperatura. La reacción se templó cuidadosamente con agua (2,5 ml), hidróxido de sodio acuoso (2,5 ml, 1M) y agua (3,0 ml). La solución se secó luego con sulfato de sodio y la eliminación de los solventes permitió obtener el compuesto intermedio **2** (9,2 g, 96%), que se determinó que era lo suficientemente puro como para usarlo en

315

reacciones siguientes (^{1}H-RMN y CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z:* 344,08)).

[00320] A una solución del compuesto intermedio **2** en dioxano anhidro a temperatura ambiente (200 ml) se le agregó trietilamina (6 ml, 40 mmol) y metansulfonato de *ter*-butildimetilsililtrifluor (8,6 g, 32 mmol). La solución resultante se agitó luego toda la noche y la reacción se templó mediante solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y concentración *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto intermedio **3** (9,2 g, 72% en total), que se identificó mediante CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z:* 458,16).

[00321] A una solución del bromuro **3** (6,0 g, 13 mmol) a temperatura ambiente en dioxano (100 ml) se le agregó, sucesivamente, *trans*-diclorobis(rifenilfosfina)paladio(II) (500 mg) y 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (12,3 g, 34 mmol). La solución resultante se calentó hast 100°C durante 4 horas. La eliminación de los solventes *al vacío* vino seguida de una purificación mediante cromatografía en columna ultrarápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo más trietilamina 5%) para obtener el compuesto intermedio **4** (5,4 g) que se identificó mediante CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z:* 450,30). Se determinó que el producto era inestable y se usó inmediatamente en reacciones siguientes.

[00322] El compuesto intermedio **4** en metanol (100 ml) y agua

(50 ml) se agitó con *N*-bromosuccinimida (5,9 g, 33 mmol) a 50°C durante 4 horas. Los solventes fueron eliminados *al vacío* y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y concentración *al vacío*. El residuo se purificó luego mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto intermedio **5** (4,5 g, 69% en total), que se identificó mediante CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z:* 500,54).

[00323] En atmósfera de nitrógeno, se conectó un embudo de goteo igualador de presión cargado con bromometil cetona **5** (2,5 g, 5,0 mmol) en diclorometano (40 ml) a un matraz de 150 ml con una solución de metilamina (15 ml, 30 mmol, 1M en THF). El matraz se enfrió hasta 0°C y la solución de bromuro se agregó por goteo durante 2 horas. La solución resultante se agitó durante una hora más, después de lo cual se agregó trietilamina (1 ml) y una solución de cloruro de trimetilacetilo (4,8 ml, 40 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante otras 2 horas y luego la reacción se detuvo mediante el agregado de solución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio; la mezcla se concentró *al vacío*. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida(gel de sílice, acetato de etilo/hexano) produjo el éster **6** (1,3 g, 49% en total), que se identificó mediante ^{1}H-RMN y análisis CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z:* 535,35).

316

[00324] Una solución de **6** (1,3 g, 2,6 mmol) en un exceso de acetato de amonio en formamida (10 ml) se calentó hasta 130°C en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente, se repartió entre agua y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexano) y se obtuvo el imidazol **7** (0,8 g, 60%), que se identificó mediante ^{1}H-RMN y análisis por CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z:* 516,35).

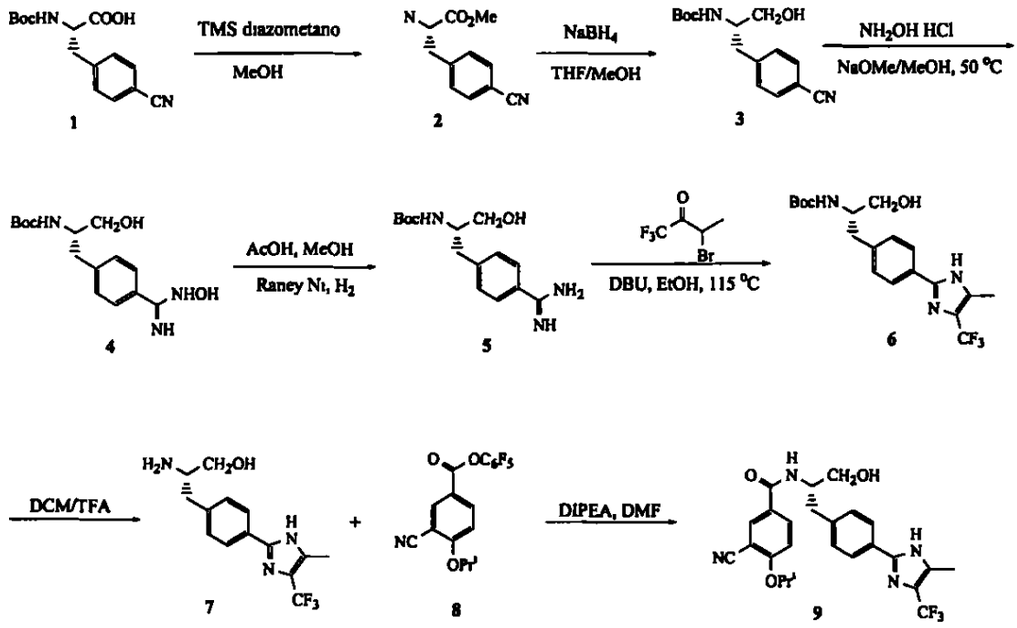
[00325] Se agitó una solución de **7** (800 mg, 1,55 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (10 ml, 4,0M) a temperatura ambiente durante una hora. Los solventes fueron eliminados *al vacío y* el residuo se secó a alto vacío toda la noche para obtener el compuesto intermedio **8** (600 mg), que se determinó que era lo suficientemente puro como para usarlo en la siguiente reacción (^{1}H-RMN y CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 302,22)).

[00326] A una solución de la amina **8** (60 mg, 0,02 mmol) a temperatura ambiente en dimetilformamida (3 ml) se le agregó diisopropiletilamina (53 µl, 0,30 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se agregó entonces el compuesto intermedio **9** (23 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. Los solventes fueron eliminados *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice,

318

metanol/diclorometano) para obtener **10** (25 mg, 26%) como un sólido vítreo, que se identificó mediante ^{1}H RMN y CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 489,28).

Ejemplo 52



[00327] A una solución de **1** (4,96 g, 17 mmol) en metanol (15 ml) a temperatura ambiente se le agregó por goteo una solución de TMS diazometano en hexanos (17,0 ml, 34 mmol, 2M). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los solventes fueron eliminados *al vacío* y el aceite viscoso **2** (5,19 g, 17 mmol) se secó a alto vacío y se determinó que era lo suficientemente puro como para usar en reacciones siguientes (CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 305,3)).

[00328] El compuesto intermedio **2** (5,19 g, 17 mmol) se agitó con borohidruro de sodio (3,23 g, 85 mmol) en metanol (50 ml) y tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas.

Los solventes fueron eliminados *al vacío* y el residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml); las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* para obtener **3** (4,71 g, 17 mmol) como un sólido blanco, que se determinó que era lo suficientemente puro como para usarlo en reacciones siguientes (CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 277,3)). El nitrilo **3** (1,92 g, 6,9 mmol) se agitó con metóxido de sodio en metanol (27,7 ml, 13,9 mmol, 0,5M) y clorhidrato de hidroxilamina (964 mg, 13,9 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 2 horas. Se enfrió entonces a temperatura ambiente y los solventes fueron eliminados *al vacío*. El residuo se repartió entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto intermedio **4** (1,08 g, 51%), que se identificó mediante ^1H RMN y CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 310,2).

[00329] A una solución de **4** (1,08 g, 3,5 mmol) en metanol (30 ml) a temperatura ambiente se le agregó níquel Raney (200 mg) y ácido acético (1 ml). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró con *Celita* y se concentró *al vacío* para obtener

5 (1,02 g, 100%) como un sólido blanco, que se determinó que era lo suficientemente puro como para usarlo en reacciones siguientes (CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 294,3)).

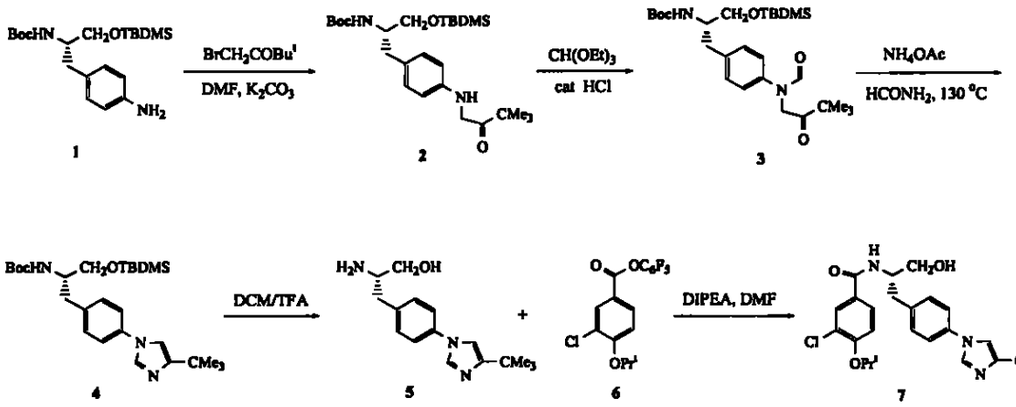
[00330] A una solución de la amidina **5** (304 mg, 1,0 mmol) en etanol anhidro (15 ml) a temperatura ambiente se le agregó 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (622 µL, 4,2 mmol) y 3-bromo-1,1,1-trifluor-2-butanona (424 mg, 2,1 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 115°C durante 30 minutos. Se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y los solventes se eliminaron *al vacío*. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de fase móvil compuesto por acetonitrilo y agua. Se aisló el compuesto **6** (76 mg, 20%) y se identificó por ^1H RMN y CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 400,1).

[00331] Se agitó una solución de **6** (76 mg, 0,2 mmol) en diclorometano (2 ml) con ácido trifluoracético (2 ml) a temperatura ambiente durante 45 minutos. Los solventes fueron eliminados *al vacío* para obtener **7** (57 mg, 100%), que se determinó que era lo suficientemente puro como para usarlo en reacciones siguientes (CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 300,3)).

[00332] A una solución de la amina **7** (25 mg, 0,08 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente se le agregó diisopropiletilamina (87 µl, 0,50 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y se le agregó el compuesto intermedio **8** (32 mg, 0,08 mmol). La mezcla de

reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 30 minutos y los solventes fueron eliminados *al vacío*. El residuo se repartió entre acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml), después de lo cual las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) para obtener **9** (7 mg, 18%) como un sólido vítreo, que se identificó mediante ^{1}H RMN y CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 496,4).

Ejemplo 53



[00333] A una solución de anilina **1** (500 mg, 1,3 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente se le agregó carbonato de potasio (1,5 g) y 1-bromopinacolona (500 mg, 2,8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 horas y los solventes fueron eliminados *al vacío*. El residuo se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (15 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con

sulfato de sodio y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo) para obtener **2** (320 mg, 51%), que se identificó mediante ^{1}H RMN y CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 479,74).

[00334] A una solución de **2** (307 mg, 0,64 mmol) en ortoformiato de trietilo (20 ml) a temperatura ambiente se le agregó HCl acuoso concentrado (25 µl). La mezcla resultante se agitó a 90°C durante 3 horas y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. Los solventes fueron eliminados *al vacío* y el residuo se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (50 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 20 ml) y solución salina saturada (3 x 20 ml), y se secaron con sulfato de sodio. La eliminación de los solventes permitió obtener el compuesto intermedio **3** (326 mg, 100%), un aceite viscoso que se identificó mediante CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 507,1).

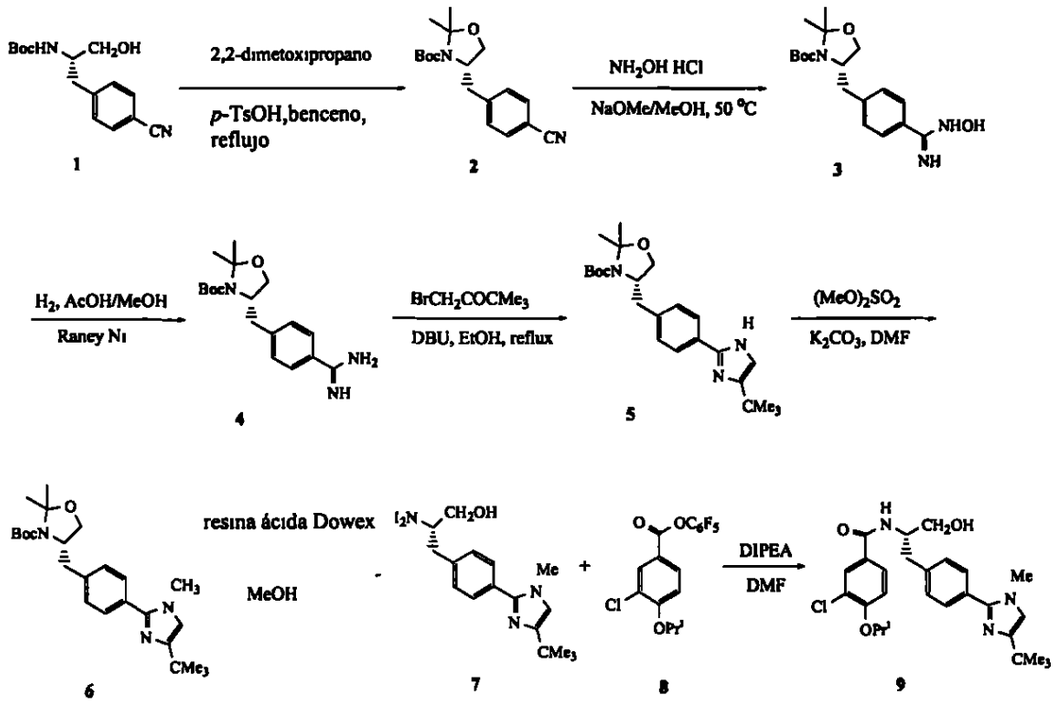
[00335] El compuesto intermedio **3** (207 mg, 0,41 mmol) se agitó con acetato de amonio (1,57 g, 20,40 mmol) en formamida en atmósfera de nitrógeno a 130°C durante 4,5 horas. La solución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (10 ml). Las capas se separaron, la fase orgánica se lavó con agua (4 x 10 ml) y solución salina saturada (20 ml) y se secó con sulfato de sodio. Los solventes fueron eliminados *al vacío y* el residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de fase móvil

compuesto por acetonitrilo y agua, para obtener el imidazol **4** (159 mg, 80%), que se aisló e identificó mediante ^{1}H RMN y CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 488,2).

[00336] A una solución de **4** (159 mg, 0,33 mmol) en diclorometano (4 ml) a temperatura ambiente se le agregó ácido trifluoracético (4 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Los solventes fueron eliminados *al vacío* y se obtuvo la amina **5** (89 mg) como un sólido vítreo, que se determinó que era lo suficientemente pura como para usarla en reacciones siguientes. CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 274,1).

[00337] Se agitó la amina **5** (72 mg, 0,26 mmol) sin purificar con diisopropiletilamina (197 µl, 1,1 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual se le agregó el compuesto intermedio **6** (100 mg, 0,26 mmol). La mezcla resultante se agitó durante otros 30 minutos y los solventes se eliminaron *al vacío*. El residuo sin purificar se purificó mediante HPLC de fase inversa usando un gradiente de fase móvil compuesto por acetonitrilo y agua, para obtener el compuesto **7** (10 mg, 8%) como un sólido vítreo, que se identificó mediante ^{1}H RMN y CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 470,2).

Ejemplo 54



[00338] A una solución del alcohol **1** (2,59 g, 9,4 mmol) en benceno (50 ml) a temperatura ambiente se le agregó 2,2-dimetoxipropano (1,75 ml, 14,1 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (179 mg, 0,94 mmol). La solución resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 110°C durante 1,5 horas. Los solventes fueron eliminados *al vacío* y el residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) y se obtuvo **2** (765 mg, 27%), que se identificó usando CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 317,4).

[00339] El nitrilo **2** (765 mg, 2,4 mmol) se agitó con metóxido de sodio en metanol (10,0 ml, 5,0 mmol, 0,5 M) y clorhidrato de hidroxilamina (336 mg, 4,8 mmol) en atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 2 horas. Se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y los solventes se eliminaron *al vacío*. El residuo se repartió

entre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml) y acetato de etilo (30 ml); las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, hexano/acetato de etilo) para obtener el compuesto intermedio **3** (314 mg, 38%), que se identificó mediante ^{1}H RMN y CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 350,1).

[00340] A una solución de **3** (314 mg, 0,9 mmol) en metanol (15 ml) a temperatura ambiente se le agregó níquel Raney (50 mg) y ácido acético (300 µl). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró con *Celita* y se concentró *al vacío* para obtener **4** (275 mg, 0,83 mmol) como un sólido blanco, que se determinó que era lo suficientemente puro como para usarlo en reacciones subsiguientes (CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 414,1)).

[00341] A una solución de la amidina **4** (138 mg, 0,4 mmol) en etanol anhidro (15 ml) a temperatura ambiente se le agregó 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (622 µl, 4,2 mmol) y 1-bromopinacolano (84 µl, 0,6 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 115°C durante 30 minutos. Se enfrió entonces hasta la temperatura ambiente y los solventes se eliminaron *al vacío*. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa usando un gradiente de fase móvil compuesto por acetonitrilo y agua para obtener el compuesto **5** (29 mg, 17%), que

se identificó usando ^{1}H RMN y CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 414,1).

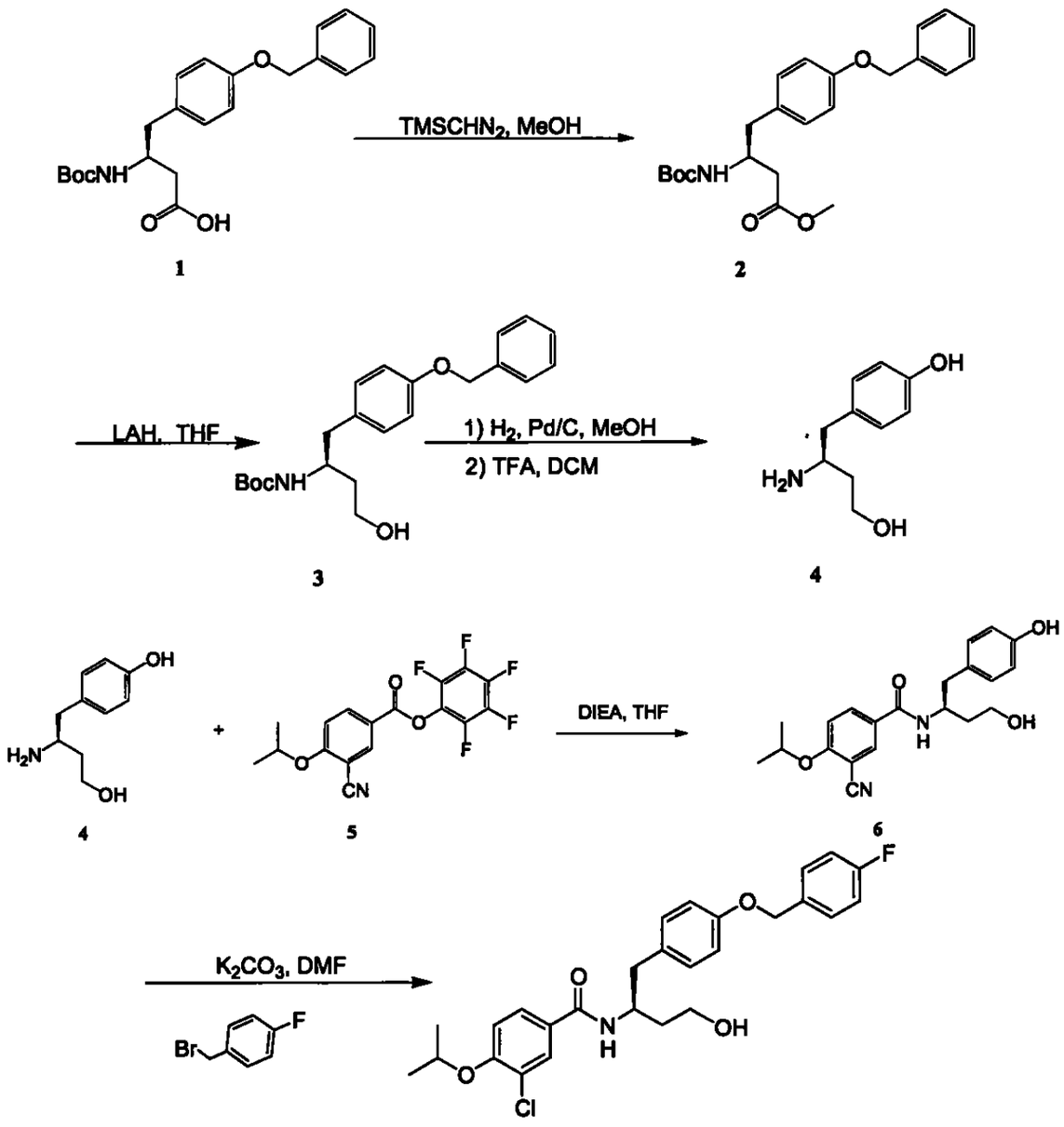
[00342] A una solución del imidazol **5** (29 mg, 0,07 mmol) en dimetilformamida anhidra (5 ml) a temperatura ambiente se le agregó carbonato de potasio (39 mg, 0,28 mmol) y dimetilsulfato (133 µl, 1,40 mmol). La mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 50°C durante 24 horas, después de lo cual los solventes fueron eliminados *al vacío*. El residuo se purificó usando cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetato de etilo/hexanos) y se obtuvo **6** (15 mg, 43%) como un sólido vítreo, que se identificó mediante ^{1}H RMN y CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 428,3).

[00343] Se agitó una solución de **6** (15 mg, 0,04 mmol) en metanol anhidro (3 ml) y agua (300 µl) con la resina de intercambio iónico DOWEX 50WX8-400 (100 mg) a temperatura ambiente durante 16 horas. La resina se eliminó por filtración y se enjuagó con trietilamina (3 ml). Los solventes fueron eliminados a alto vacío y se obtuvo **7** (12 mg, 0,04 mmol), que se determinó que era suficientemente pura como para usarla en la próxima reacción (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 288,2).

[00344] A una solución de la amina **7** (12 mg, 0,04 mmol) en dimetilformamida (3 ml) a temperatura ambiente se le agregó diisopropiletilamina (20 µl, 0,10 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, después de lo cual se le agregó el compuesto intermedio **8** (16 mg, 0,04 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. Los

solventes fueron eliminados *al vacío* y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol/ diclorometano) para obtener **9** (10 mg, 50%) como un sólido vítreo, que se identificó mediante ^{1}H RMN y CL acoplada con EM (EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z*: 484,2).

Ejemplo 55



[00345] A una solución de Boc-L-β-homotirosina(OBzl) (5 g, 13 mmol) en metanol (200 ml) se le agregó por goteo trimetilsilildiazometano (2M en hexanos, 40 ml, 78 mmol). El reactivo se agregó continuamente mientras fue necesario hasta que el burbujeo cesó. La mezcla se concentró para obtener **2** (5,5 g), que se utilizó en el próximo paso sin purificación ulterior. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 300,3.

[00346] A una solución de **2** (5,5 g, 13,76 mmol) en THF (100 ml) se le agregó LAH (1M en THF, 13,7 ml, 13,7 mmol) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 2 horas y se le agregó metanol (~20 ml) para templar la reacción. Los solventes se evaporaron entonces para obtener un sólido amarillento que se diluyó en acetato de etilo y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida líquida con una mezcla de acetato de etilo y hexanos como eluyente, para obtener **3** como un sólido blanco (3,5 g, 70%). EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 394,4.

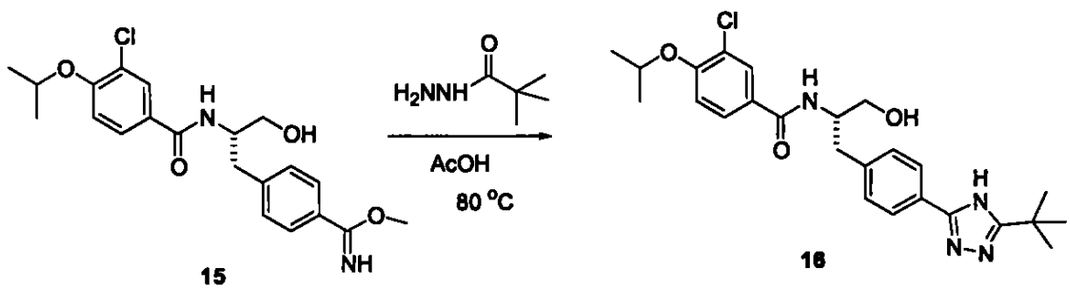
[00347] Se agitó una solución de **3** (1,9 g, 5 mmol) en MeOH (40 ml) bajo una corriente de H_2 (50 psi) en presencia de Pd/C al 10% (200 mg) durante 30 horas. El catalizador se eliminó por filtración con un filtro PTFE (0,45 µm) y el solvente se evaporó para obtener un sólido blanco (1,5 g), que se agitó en la mezcla de TFA (1 ml) y DCM (9 ml) por 2 horas. La solución resultante se concentró y se usó en el próximo paso sin purificación ulterior. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 182,3.

[00348] A una solución de **4** (926 mg, 5 mmol) en THF (10 ml) se

le agregó **5** (950 mg, 2,6 mmol) y *N*, *N*-diisopropiletilamina (4,5 ml, 25,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La mezcla se concentró y se secó a alto vacío. El producto resultante sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo como eluyente para obtener **6** (710 mg, 74 %). EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 370,4.

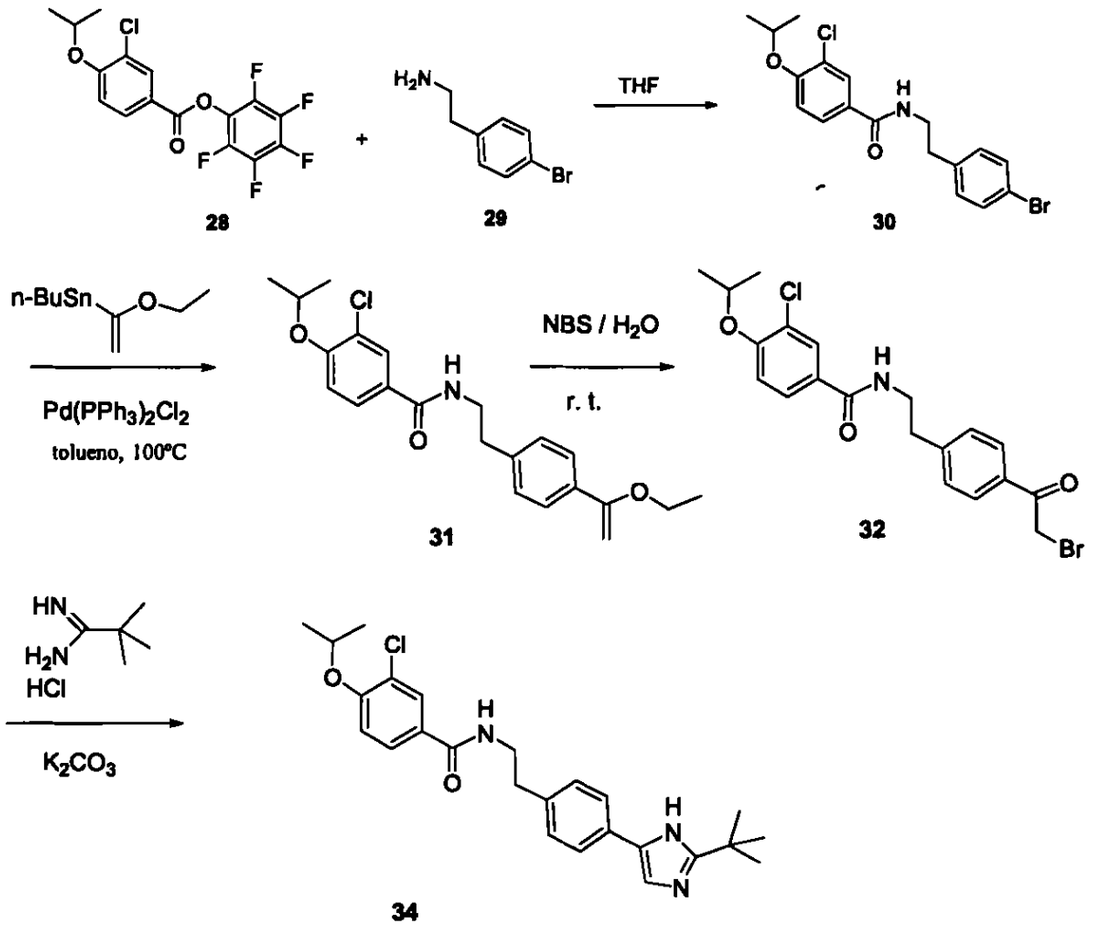
[00349] A una solución de **6** (70 mg, 0,2 mmol) en DMF (1 ml) se le agregó bromuro de 4-fluorobencilo (0,15 ml, 1,2 mmol) y carbonato de potasio (166 mg, 1,2 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante RP-HPLC usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **1e** (35 mg, 37%). EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 477,5.

Ejemplo 56



[00350] Se agitó una solución del imidato **15** (20 mg, 0,05 mmol), hidracida de ácido piválico (9 mg, 0,08 mmol) y ácido acético (1 ml) a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró luego *al vacío* y el residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) para obtener 10 mg (43%) del tetrazol **16**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 471,2.

Ejemplo 57



[00351] Se agitó una solución del pentafluorfeniléster **28** (1,0g, 2,62 mmol), la amina **29** (0,49 ml, 3,15 mmol) y THF (10 ml) a 23°C durante 4 horas. La solución de reacción se concentró *al vacío y* el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 EtOAc:hexanos) para obtener 1,1 g (88%) de la amida **30**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 396,1.

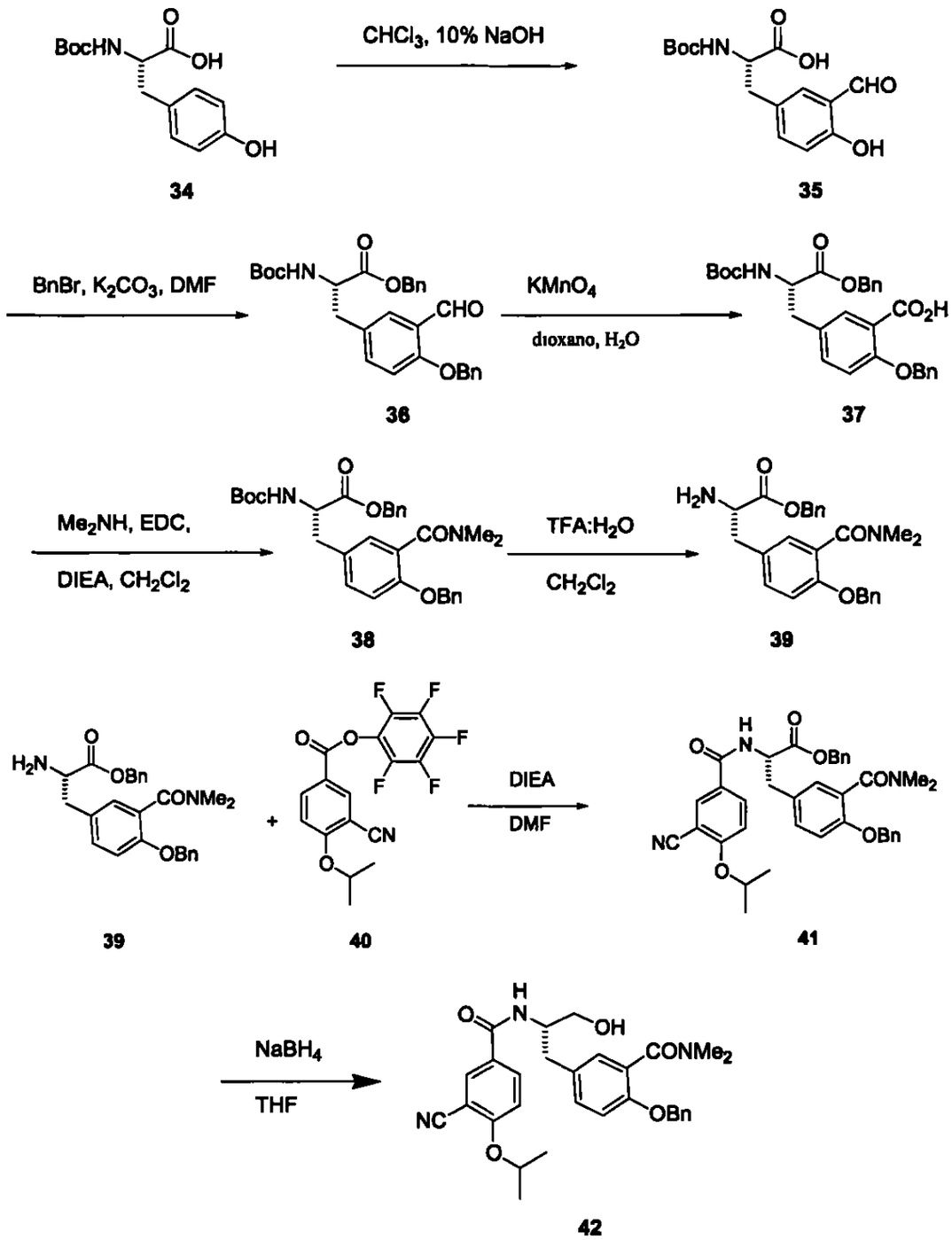
[00352] Se agitó una solución del bromuro **30** (200 mg, 0,51 mol), diclorobis(trifenilfosfina) paladio(II) (35 mg, 0,05 mol), tributil(1-etoxivinil)estaño (0,34 ml, 1,0 mmol) y tolueno (2 ml) en atmósfera de N_2 a 100°C por 4 horas. Luego de

completada la reacción, según la monitorización mediante CL acoplada con EM, la mezcla de reacción se enfrió, se filtró con algodón y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:4:0,1 EtOAc: hexanos: trietilamina) para obtener 100 mg (52%) del estireno **31**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 388,2.

[00353] Se agitó una solución del compuesto **31** (100 mg, 0,25 mmol), THF:H_2O (3:1, 4 ml) y N-bromo-succinimida (46 mg, 0,25 mmol) a 23°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se concentró luego *al vacío* y el residuo sin purificar se diluyó con EtOAc (30 ml); se lavó con salmuera (10 ml) y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 4:1 EtOAc:hexanos) para obtener 50 mg (46%) de la bromocetona **32**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 438,1.

[00354] Se agitó una solución de la bromocetona **32** (50 mg, 0,11 mmol), K_2CO_3 (47 mg, 0,34 mmol), clorhidrato de *ter*-butilcarbamidina (21 mg, 0,23 mmol) y DMF (2 ml) a 23°C en atmósfera de N_2 durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* a alto vacío (0,1 mm Hg) y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 2:1 EtOAc:hexanos) para obtener 35 mg (72%) del imidazol **34**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 440,2.

Ejemplo 58



[00355] A una solución de Boc-tirosina (20 g, 71 mmol) y NaOH al 10% en H_2O (400 ml) a 85°C se le agregó lentamente cloroformo (20 ml) durante 2 horas. Después de un total de 4 horas, la

solución de reacción se aciduló con HCl.3N (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida de sílice, 1:1:0,1 hexanos:EtOAc:AcOH) para obtener 6,3 g de una mezcla del aldehído **35** y algo de **34** recuperado.

[00356] Se agitó una solución del aldehído **35** (contaminado con **34**, 6,3 g, 20 mmol), K_2CO_3 (5,8 g, 42 mmol), bromuro de bencilo (5,0 ml, 42 mmol) y DMF (100 ml) a 23°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con HCl 1N (3 x 200 ml) y salmuera (3 x 200 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1:4 EtOAc:hexanos) para obtener 2,2 g (22%) del éster **36**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 490,2.

[00357] Se agitó una solución del aldehído **36** (570 mg, 1,16 mmol), $KMnO_4$ (368 mg, 2,32 mmol), dioxano (3 ml) y H_2O (1 ml) a 23°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró *al vacío* y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1:1 EtOAc:hexanos) para obtener 350 mg (60%) del ácido **37**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 506,2.

[00358] Se agitó una solución del ácido **37** (115 mg, 0,23 mmol), dimetilamina (0,23 ml, 2,0M en THF), clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (65 mg, 0,34 mmol), diisopropiletilamina (0,12 ml, 0,68 mmol) y CH_2Cl_2 (1 ml) a 23°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl 1N (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa

orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 hexanos:EtOAc) para obtener 60 mg (49%) de la amida **38**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 533,3.

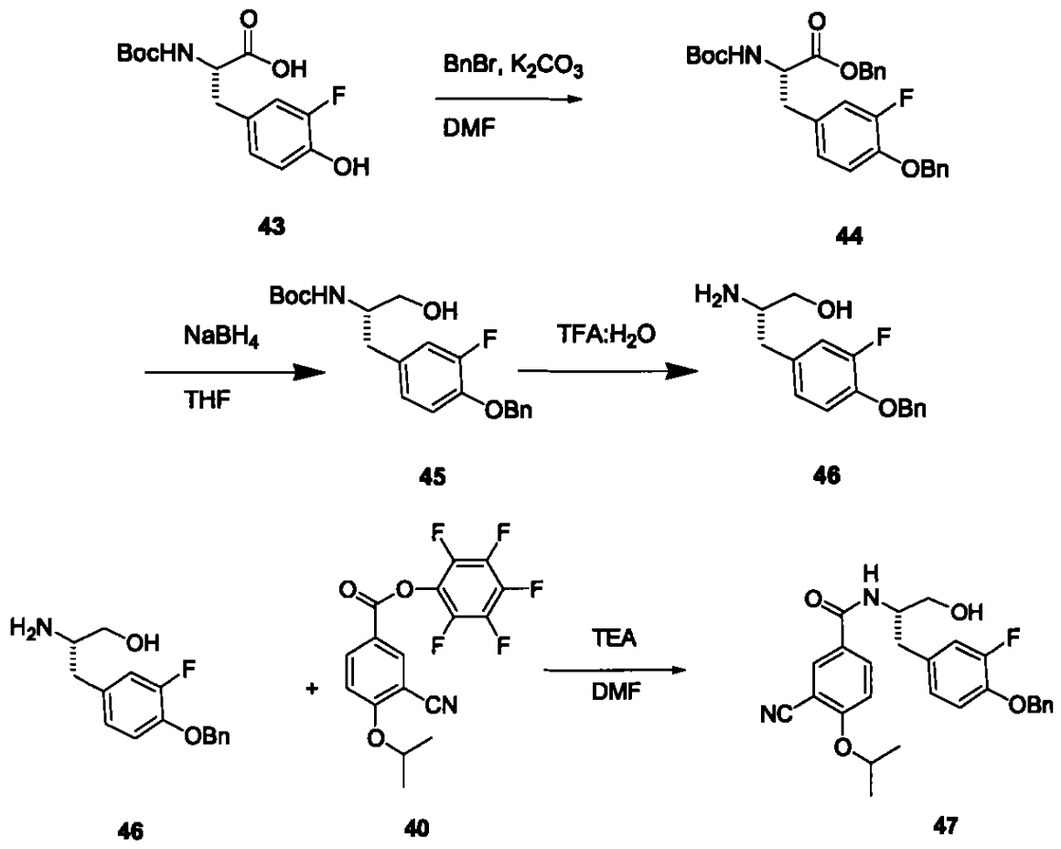
[00359] Se agitó una solución de la amida **38** (60 mg, 0,11 mmol), TFA:H_2O (97,5:2,5, 1 ml) y CH_2Cl_2 (1 ml) a 23 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró *al vacío*, el residuo resultante se sometió a alto vacío durante 2 horas y luego se usó sin purificación ulterior.

[00360] Se agitó una solución de la amina **39** (69 mg, 0,16 mmol), pentafluorfenoléster **40** (71 mg, 0,19 mmol), diisopropiletilamina (83 µl, 0,68 mmol) y DMF (1 ml) a 23°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl 1N (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:1 hexanos:EtOAc) para obtener 60 mg (60%) del éster amida **41**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 620,3.

[00361] Se agitó una solución del éster **41** (50 mg, 0,08 mmol), $NaBH_4$ (30 mg, 0,81 mmol), THF (0,5 ml) y MeOH (0,5 ml) a 23°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl 1N (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:50 MeOH:EtOAc) para obtener 31 mg

(75%) del alcohol **42**. EM de baja resolución (M+H$^+$) *m/z* 516,3.

Ejemplo 59



43 **44** **45** **46** **46** **40** **47**

[00362] Se agitó una solución del ácido **43** (300 mg, 1,0 mmol), K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol), bromuro de bencilo (0,24 ml, 2,0 mmol) y DMF (4 ml) a 23 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con HCl 1N (10 ml) y salmuera (3 x 15 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, 1:3 EtOAc:hexanos) para obtener 400 mg (83%) del éster **44**. EM de baja resolución (M+H$^+$) *m/z* 480,2.

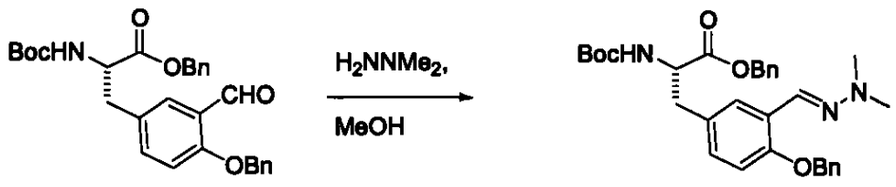
[00363] Se agitó una solución del éster **44** (100 mg, 0,21 mmol), $NaBH_4$ (24 mg, 0,63 mmol), THF (1 ml) y MeOH (1 ml) a 23°C durante

18 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc (10 ml), se lavó con HCl 1N (5 ml) y solución salina saturada (5 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se usó sin purificación ulterior.

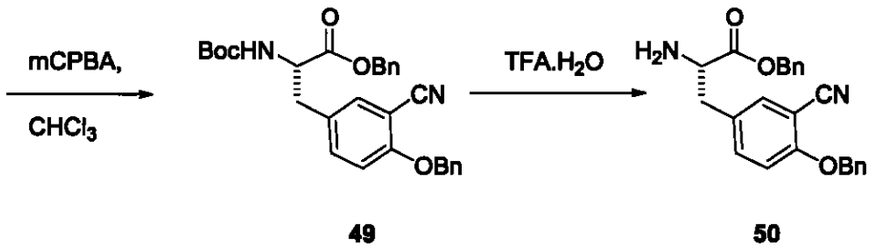
[00364] Se agitó una solución del alcohol **45** (100 mg, 0,27 mmol) y TFA:H_2O (97,5:2,5, 1 ml) a 23°C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró *al vacío* y el residuo resultante se sometió a alto vacío durante 2 horas y luego se usó sin purificación ulterior.

[00365] Se agitó una solución de la amina **46** (40 mg, 0,15 mmol), pentafluorfeniléster **40** (43 mg, 0,12 mmol), trietilamina (51 μl, 0,29 mmol) y DMF (0,6 ml) a 23 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl 1N (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:2 hexanos:EtOAc) para obtener 30 mg (43%) del éster amida **47**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 463,2.

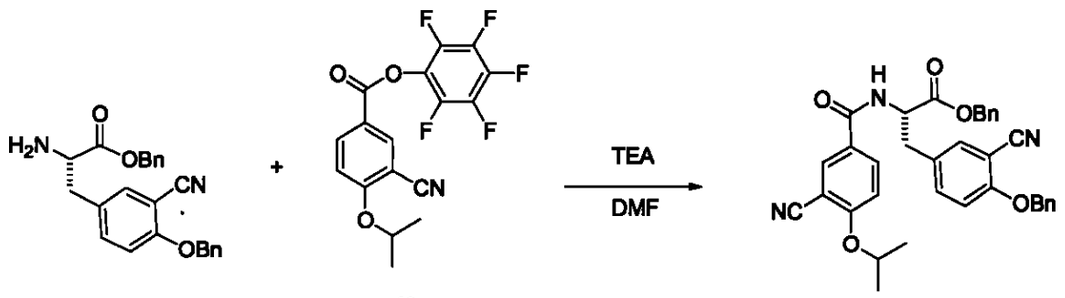
Ejemplo 60



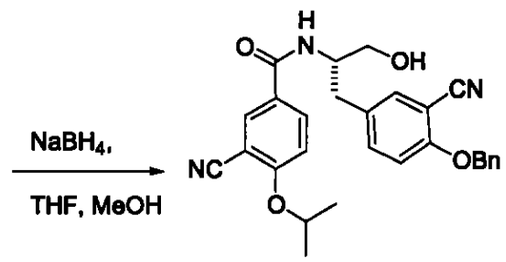
36 **48**



49 50



50 40 51



52

[00366] Se agitó una solución del aldehído **36** (300 mg, 0,6 mmol), dimetil hidrazina (47 µl, 0,6 mmol) y MeOH (2,5 ml) a 0°C durante 2 horas; luego se dejó calentar hasta 23°C y se agitó durante 15 horas más. La solución de reacción se concentró *al vacío* y el residuo resultante se usó sin purificación ulterior.

[00367] A una solución de la hidrazona **48** (325 mg, 0,6 mmol) sin purificar y $CHCl_3$ (2 ml) a -5°C se le agregó por goteo una solución de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (212 mg, 1,23 mmol) y $CHCl_3$ (2 ml). La solución de reacción se dejó calentar hasta 23°C y se agitó durante 2 días. La mezcla de reacción se diluyó luego

con EtOAc (10 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:2 hexanos:EtOAc) para obtener 100 mg (34%) del nitrilo **49**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 487,2.

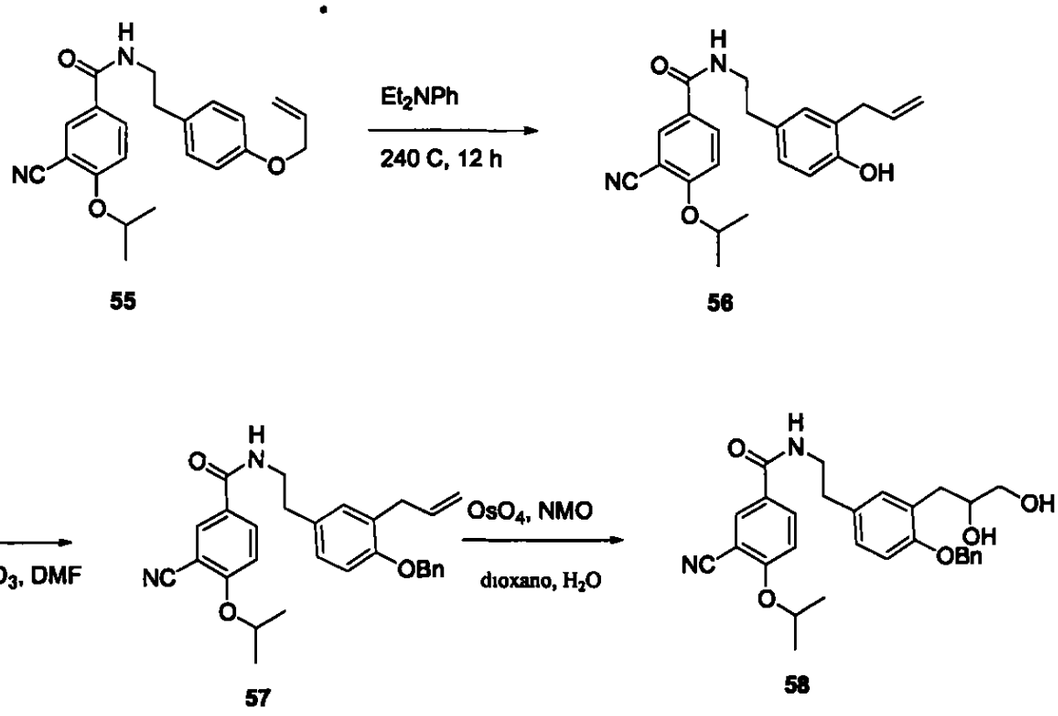
[00368] Se agitó una solución del nitrilo **49** (60 mg, 0,27 mmol) y TFA:H_2O (97,5:2,5, 2 ml) a 23°C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró *al vacío* y el residuo resultante se sometió a alto vacío durante 2 horas y luego se usó sin purificación ulterior.

[00369] Se agitó una solución de la amina **50** (100 mg, 0,25 mmol), pentafluorfeniléster **40** (85 mg, 0,22 mmol), trietilamina (96 μl, 0,74 mmol) y DMF (1 ml) a 23°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc (10 ml) y se lavó con HCl 1N (5 ml) y salmuera(5 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrrrápida (gel de sílice, 1:1 hexanos:EtOAc) para obtener 60 mg (42%) de **51**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 574,2.

[00370] Una solución del éster **51** (60 mg, 0,1 mmol), $NaBH_4$ (12 mg, 0,3 mmol), THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se mantuvo a 23°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc (10 ml), se lavó con HCl 1N (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 1:2 hexanos:EtOAc) para

obtener 30 mg (64%) del alcohol **52**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 470,2.

Ejemplo 61



55 **56** **57** **58**

[00371] Una solución de la amida **55** (1,6 g, 4,38 mmol) y dietilanilina **56** (5 ml) se mantuvo a 240°C durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió hasta 23°C, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se lavó con HCl 1N (3 x 50 ml) y salmuera (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 hexanos:EtOAc) para obtener 1 g (63%) del fenol **56**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 365,2.

[00372] Una solución del fenol **56** (700 mg, 1,92 mmol), Cs_2CO_3 (1,25 mg, 3,84 mmol), bromuro de bencilo (0,46 ml, 3,84 mmol) y DMF (10 ml) se mantuvo a 50°C durante 2 horas. La

mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con HCl 1N (20 ml) y salmuera (3 x 30 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice tipo "flash" (gel de sílice, 1:3 EtOAc:hexanos) para obtener 500 mg (57%) de la amida **57**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 455,2.

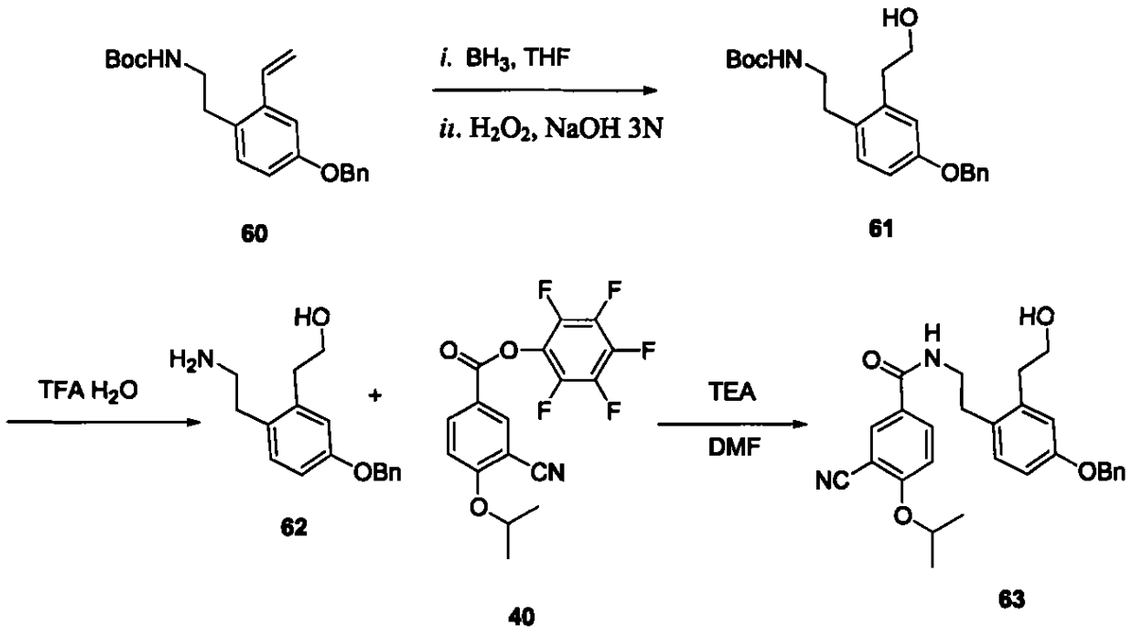
[00373] Una solución de la amida **57** (150 mg, 0,33 mmol), tetróxido de osmio (8 mg, 0,03 mmol), N-metilmorfolina-N-óxido (182 mg, 1,55 mmol), piridina (2,4 µl, 0,03 mmol), THF (2 ml) y H_2O (2 ml) se mantuvo a 23°C. Después de 2 horas se le agregó Celita (1 g), $NaHSO_3$ (1 g) y EtOAc (20 ml) y la mezcla resultante se agitó. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado resultante se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 3:1 EtOAc:hexanos) para obtener 100 mg (62%) del diol **58**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 489,2.

[00374] Una solución del diol **58** (52 mg, 0,11 mmol), $Pb(OAc)_4$ y CH_2Cl_2 (2 ml) se mantuvo a 23°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de un tapón de Celita y el filtrado se concentró para obtener el aldehído como un aceite incoloro.

[00375] Una solución del aldehído sin purificar (~50 mg, ~0,11 mmol), $NaBH_4$ (24 mg, 0,63 mmol), THF (1 ml) y MeOH (1 ml) se mantuvo a 23°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc (10 ml), se lavó con HCl 1N (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el

filtrado se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 EtOAc:hexanos) para obtener 20 mg (40%) del alcohol **59**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 459,2.

Ejemplo 62



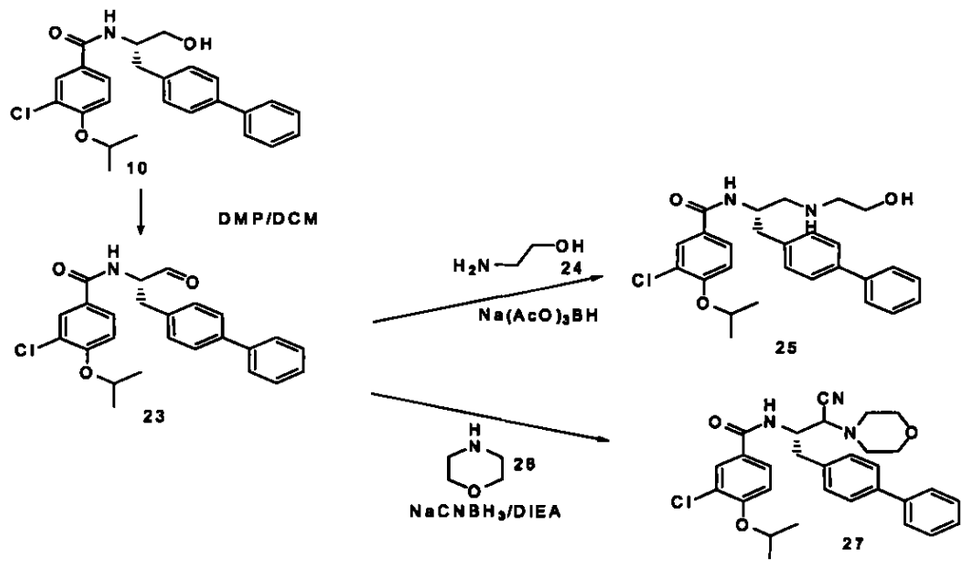
[00376] Una solución del estireno **60** (190 mg, 0,54 mmol), borano-THF (1,0M, 0,54 ml) se mantuvo a 23°C durante 2 horas. Se le agregó luego una cantidad adicional de borano-THF (0,54 ml). Transcurridas otras 2 horas, se le agregó una tercera porción (0,54 ml). La solución de reacción se mantuvo durante 18 horas, se enfrió hasta 0°C y se le agregó después NaOH 3N (0,5 ml) y H_2O_2 (0,5 ml). Después de 2 horas a 23°C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 2:1 EtOAc:hexanos) para

obtener 150 mg (75%) del alcohol **61**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 372,2.

[00377] Una solución del alcohol **61** (120 mg, 0,32 mmol), TFA:H_2O (97,5:2,5, 4 ml) se mantuvo a 23°C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró *al vacío* y el residuo resultante se sometió a alto vacío durante 2 horas y luego se usó sin purificación ulterior.

[00378] Una solución de la amina **62** (50 mg, 0,18 mmol) antes mencionada, pentafluorfenoléster **40** (82 mg, 0,22 mmol), trietilamina (96 µl, 0,55 mmol) y DMF (1 ml) se mantuvo a 23°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó entonces con EtOAc (10 ml), se lavó con HCl 1N (5 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18, acetonitrilo/agua) para obtener 6 mg (7%) de la amida **63**. EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 459,2.

Ejemplo 63

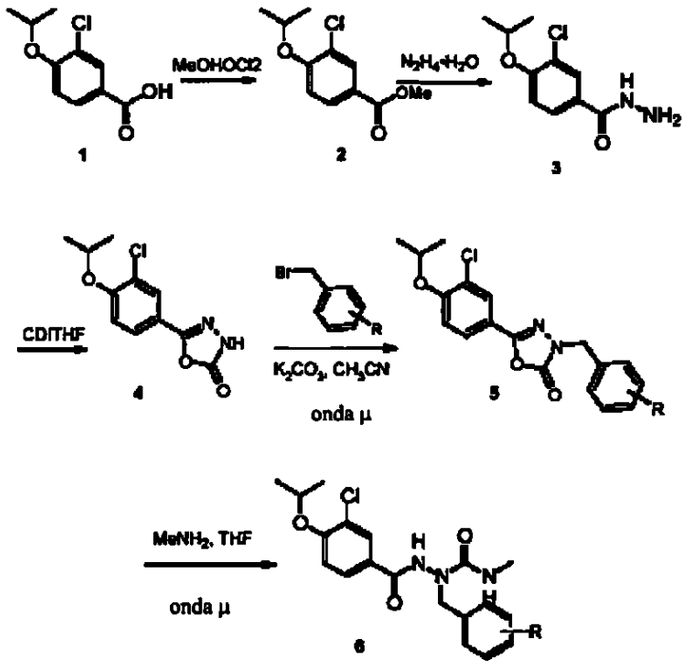


[00379] A una solución de **10** (1,15 g, 2,71 mmol) en DCM (100 ml) se le agregó periodinano Dess-Martin (2,30 g, 5,42 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, después de lo cual la solución DCM se lavó con solución de tiosulfato de sodio y solución de bicarbonato de sodio; se secó con sulfato de sodio. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener **23** (1,0 g, 87%).

[00380] A una solución de **23** (30,0 mg, 0,0711 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó diisopropiletilamina (37,0 µl, 0,213 mmol), **24** (12,9 µl, 0,213 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (20,0 mg, 0,142 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **25** (5,6 mg, 16,9%). EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 467,4.

[00381] A una solución de **23** (50,0 mg, 0,119 mmol) en metanol (2 ml) se le agregó diisopropiletilamina (62,0 µl, 0,356 mmol), **26** (31,1 µl, 0,356 mmol) y cianoborohidruro de sodio (22,4 mg, 0,356 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche, luego se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa (C18) usando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **27** (31,0 mg, 22,9%). EM de baja resolución ($M+H^+$) *m/z* 518,5.

Ejemplo 64



[00382] Se añadió $SOCl_2$ (0,68 ml, 9,32 mmol) a una solución de **1** (1 g, 4,66 mmol) en MeOH (10 ml). Tras agitar durante toda la noche a temperatura ambiente, la solución se concentró en vacío y se extrajo sin purificación.

[00383] Se añadió $N_2H_4 \bullet H_2O$ (1,13 ml, 23,3 mmol) a una solución de **2** (~1,065 g sin purificar, 4,66 mmol) en EtOH (1,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta el reflujo y se agitó durante 3 horas. Tras enfriarse, se trató la solución con H_2O, se extrajo con EtOAc, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. La recristalización a partir de CH_2Cl_2 produjo 1,01 g de **3** como cristales blancos; rendimiento del 95%, 2 pasos.

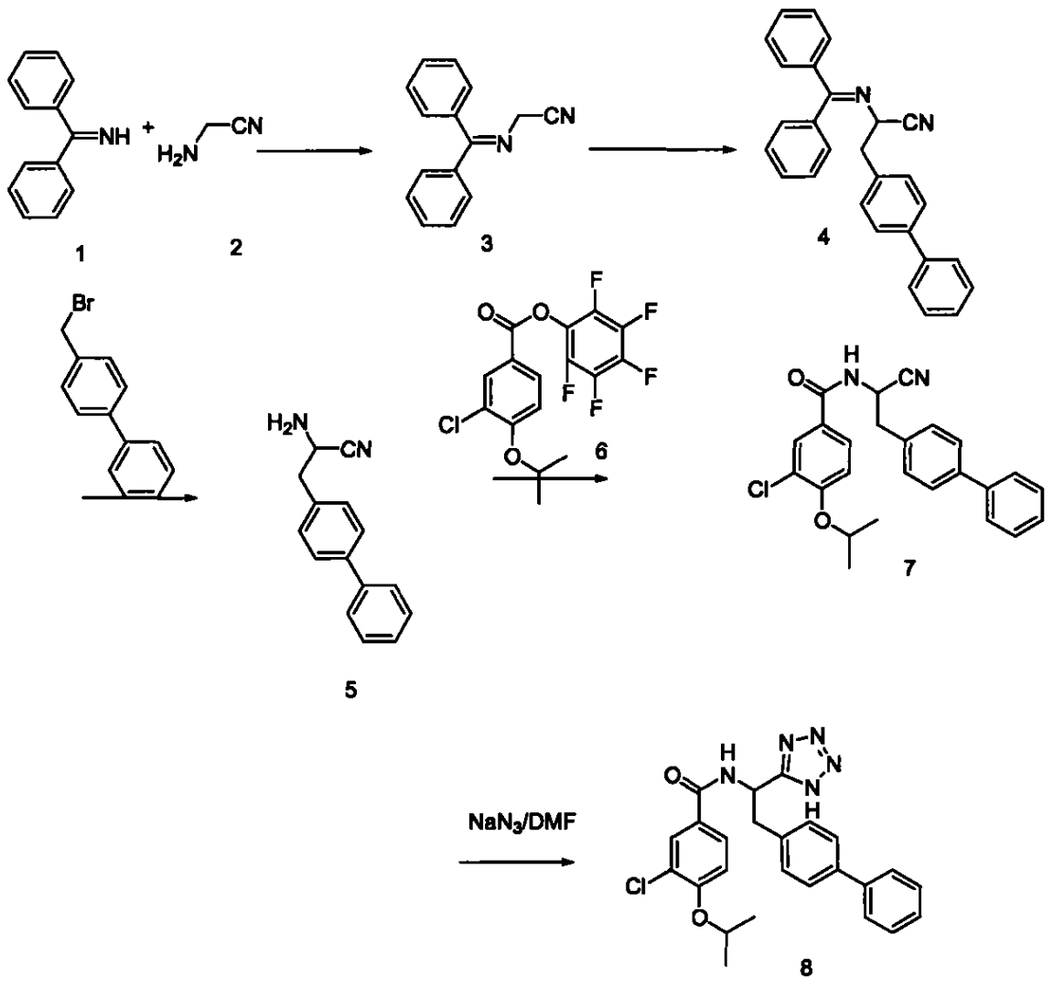
[00384] Se añadió carbonildiimidazol (0,379 g, 2,29 mmol) a una solución de **3** (0,477 g, 2,09 mmol) en THF (8 ml). Se calentó la

mezcla de reacción hasta el reflujo y se agitó durante 1,5 horas. Tras enfriarse, se concentró la solución en vacío y se purificó mediante una cromatografía en columna ultrarrápida (10-40% EtOAc/Hex) para producir 0,515 g de **4** como sólido blanco; rendimiento del 97%.

[00385] Se añadió el electrófilo (1,1 equivalentes) y K_2CO_3 (1,1 equivalentes) a una solución de **4** (1 equivalente; típicamente 0,3-1 mmol) en CH_3CN (2 ml). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C en microondas durante 30 minutos, tras los cuales se procedió a la filtración y concentración en vacío. Después se puede extraer el producto sin purificación o tras purificación en cromatografía en columna ultrarrápida (típicamente 10-40% EtOAc/Hex) para obtener **5** con un rendimiento en general >90%.

[00386] Se añadió a **5** (1 equivalente; típicamente 0,3-1 mmol) metilamina (solución 2M en THF, 10 equivalentes). Se calentó la mezcla de reacción hasta 100°C en microondas durante 4 horas, seguidas de concentración en vacío. El producto se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (típicamente 40-80% EtOAc/Hex) para obtener **6** con un rendimiento del 70-85% en general.

Ejemplo 65



[00387] Se añadió benzofenona (3,48 ml, 0,0208 mmol) seguidos de DIEA (4,53 ml, 0,026 mmol) a una solución agitada de 2-aminoacetonitrilo bisulfato (2,9 g, 0,013 mmol) en DCM (50 ml). Tras 18 horas de agitación la solución de DCM se lavó con agua (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se procedió a concentrar el filtrado bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna instantánea de gel de sílice (hexanos:EtOAc, 1:1) para obtener **3** (2,40 g, 82%).

[00388] Se añadió lentamente litio bis(trimetilsilil)amida

(solución 1M en THF) a una solución de **3** agitada (1,2 g, 0,00545 mol) y bromuro de *p*-fenilbenzilo (1,08 g, 0,00436 mol) en THF (50 ml) en un baño de hielo seco-acetona en una atmósfera de nitrógeno. Pasada 1 hora se interrumpió la reacción añadiendo metanol y se procedió a evaporar el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purificó en una columna instantánea de gel de sílice (hexanos:EtOAc, 1:1) para obtener **4**. Después se resuspendió **4** en EtOAc (100 ml) y se trató con HCl concentrado (5 ml). Tras agitar durante 1 hora se evaporaron los disolventes bajo presión reducida y se lavó el sólido resultante **5** con etiléter (50 ml) tres veces y se secó en vacío (0,39 g, 32,1%).

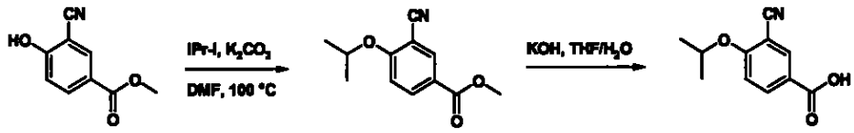
[00389] Se añadieron **6** (0,801 g, 2,11 mmol) y diisopropiletilamina (0,61 ml, 3,50 mmol) a temperatura ambiente a una solución de **5** (0,39 g, 1,75 mmol) en DMF (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche. Después se evaporaron los disolventes bajo presión reducida y se purificó el residuo en una columna instantánea de gel de sílice (hexano:EtOAc, 3:1) para obtener **7** (0,40 g, 54,5%). CLMS ($M+H^+$) *m/z* 419,1.

[00390] Se añadieron a una solución de **7** (50 mg, 0,119 mmol) en DMF (2 ml) azida sódica (15,5 mg, 0,239 mmol) y cloruro amónico (12,8 mg, 0,238 mmol). Se agitó la mezcla a 8 °C durante la noche y después se filtró. El filtrado se purificó mediante HPLC en fase inversa (C18) utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **8** (6,40 mg, 11,6 %). CLMS ($M+H^+$) *m/z* 462,4.

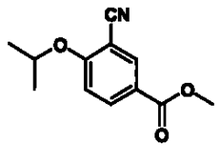
347

Ejemplo 66

Esquema A:

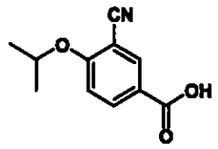


Metil 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato:



[00391] Se añadieron 2-yodopropano (93 ml, 926 mmol) y carbonato potásico (190 g, 1,4 mol) a una solución de metil 3-ciano-4-hidroxibenzoato (82 g, 463 mmol; *J. Med. Chem*, **2002**, *45*, 5769) en dimetilformamida (800 ml). La mezcla resultante se calentó a 50°C durante 16 horas, tras las cuales se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se filtró el producto de la reacción y el líquido madre se diluyó con hidróxido sódico 0,5N (1 l). La mezcla resultante se extrajo con éter (2 x 1 l) y los elementos orgánicos se lavaron con HCl 1N (1 l) y salmuera (700 ml), secados ($MgSO_4$) y concentrados para conseguir 100 g (~100%) de metil 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato en forma de un sólido amarillo.

3-ciano-4-[(1-metiletil)oxiy]ácido benzoico:

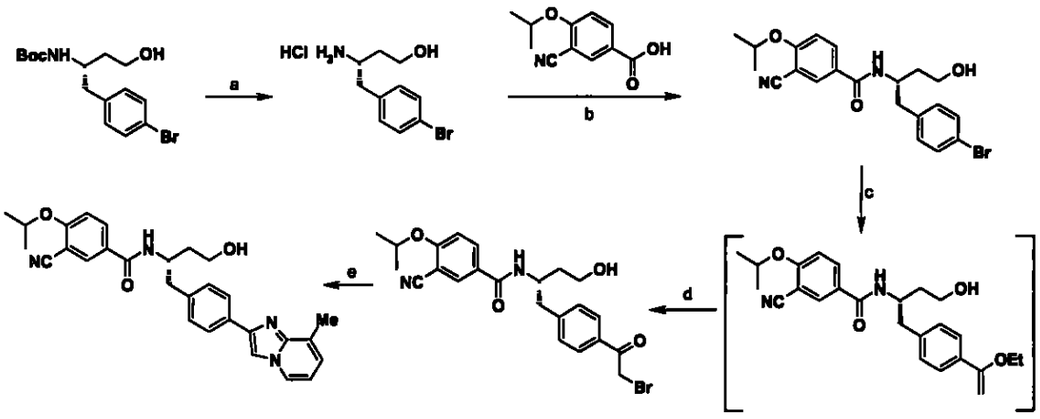


[00392] Se añadió hidróxido potásico al 10% (500 ml) a una solución fría (0°C) de metil 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato

349

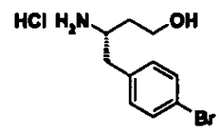
(100 g, 463 mmol) en tetrahidrofurano (500 ml). Después se dejo que la solución resultante se calentara hasta temperatura ambiente y se mantuvo durante 16 horas, tras las cuales se concentró para eliminar el tetrahidrofurano. El residuo se diluyó con agua (500 ml) y se lavó con éter (2 x 500 ml). Después se acidificó la capa acuosa con HCl 3N y se dejó durante 2 horas. Los sólidos se recuperaron mediante filtración y se lavaron varias veces con agua, para posteriormente disolverlos en cloruro de metileno (1 l). Esta mezcla en general homogénea se filtró con Celite y se concentró hasta un volumen mínimo de cloruro de metileno. La recuperación de los sólidos mediante filtración obtuvo 82 g (87%) de 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]ácido benzoico en forma de un sólido blanco.

Esquema B:



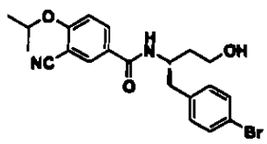
Reactivos y condiciones: a) 4N HCl/dioxano, ta; b) HBTU, *i*-Pr_2NEt, DMF, rt; c) 1-etoxiviniltri-n-butiltín, $PdCl_2(PPh_3)_2$, dioxano, 100 °C; d) NBS, THF/H_2O (3:1), rt; e) 2-amino-3-picolina, $NaHCO_3$, *i*-PrOH, 80 °C.

Clorhidrato de (3*S*)-3-Amino-4-(4-bromofenil)-1-butanol



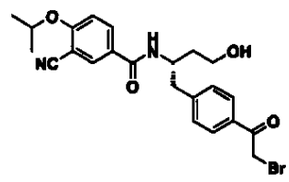
[00393] Se disolvió 1,1-dimetiletil {(1*S*)-1-[(4-bromofenil)metil]-3-hidroxipropil}carbamato (4,4 g, 12,8 mmol) en HCl/dioxano 4N (20 ml). A las 2 horas se concentró la mezcla de la reacción en vacío para conseguir 3,69 g (94%) del compuesto titular como un sólido blanco. CL/EM (ES) m/e 244,0 $(M + H)^+$.

N-{(1*S*)-1-[(4-Bromofenil)metil]-3-hidroxipropil}-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida.



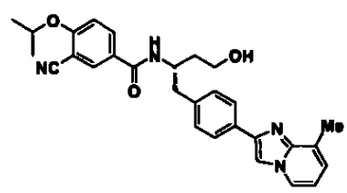
[00394] A una suspensión de clorhidrato de (3*S*)-3-Amino-4-(4-bromofenil)-1-butanol (1,80 g, 6,42 mmol) en DMF seco (32 ml) se añadió *N,N*-diisopropiletil amina (2,49 g, 19,3 mmol) y la solución clara resultante se agitó durante 3 minutos. Posteriormente se añadieron 3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]ácido benzoico (1,45 g, 7,06 mmol) y HBTU (2,68 g, 7,06 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente bajo nitrógeno. A las 1,5 horas se interrumpió la mezcla de reacción con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 X 30 ml). Los extractos se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (75% EtOAc/hexanos) para obtener 2,18 g (78%) del compuesto titular como un sólido blanco. CL/EM (ES) m/e 431,2 $(M + H)^+$.

N-((1*S*)-1-{[4-(Bromoacetil)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida.



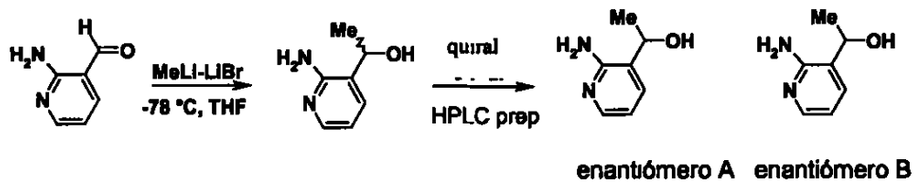
[00395] Se cargo un matraz secado con un calentador bajo flujo de argón con *N*-{(1*S*)-1-[(4-bromofenil)metil]-3-hidroxipropil}-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida (1,0 g, 2,32 mol), diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) (81 mg, 0,116 mol), tributil(1-etoxivinil)tin (1,68 g, 4,64 mmol) y 1,4-dioxano (15 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas bajo argón. Tras terminar el proceso, bajo monitorización por parte de CLMS, la reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó de forma inmediata en un gel de sílice desactivado (65% EtOAc/hexanos con trietilamina al 5%) para obtener 720 mg (1,70 mmol) de intermediario enol éter como una espuma incolora, que se disolvió de forma inmediata en THF:H_2O (3:1, 18 ml) y se trató con *N*-bromosuccinimida (318 mg, 1,79 mmol). Tras 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se concentró a presión reducida y el residuo sin purificar se diluyó con EtOAc (30 ml), se lavó con salmuera (10 ml) y agua (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (80% EtOAc/hexanos) para obtener 651 mg (59%) de *N*-((1*S*)-1-{[4-(bromoacetil)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida en forma de un sólido blanco y pegajoso. CL/EM (ES) m/e 473,2 $(M + H)^+$.

3-Ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida.

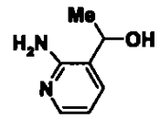


[00396] A una solución de *N*-((1*S*)-1-{[4-(bromoacetil)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida (300 mg, 0,634 mmol) en i-PrOH (6 ml) se le añadió 2-amino-3-picolina (Aldrich, 69 mg, 0,634 mmol) seguidos de $NaHCO_3$ sólido (64 mg, 0,761 mmol). La suspensión resultante se calentó hasta 80°C. Tras 7 horas se eliminó la mayor parte de i-PrOH bajo presión reducida y se disolvió el residuo en MeOH/EtOAc al 3% (30 ml) y se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con MeOH/EtOAc al 3% (30 ml) y los extractos combinados se secaron (Na_2SO_4), filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPCL de fase reversa (MeCN/H_2O con TFA al 0,1%) y se ajustaron las fracciones limpias hasta un pH de ~8 con $NaHCO_3$ acuosa saturada y se extrajeron con MeOH/EtOAc al 3% (3 X 30 ml). Posteriormente se secaron los extractos (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron bajo presión reducida para obtener 215 mg (70%) del compuesto titular como sólido amarillo pálido. CL/EM (ES) m/e 483,2 $(M + H)^+$.

Esquema C:



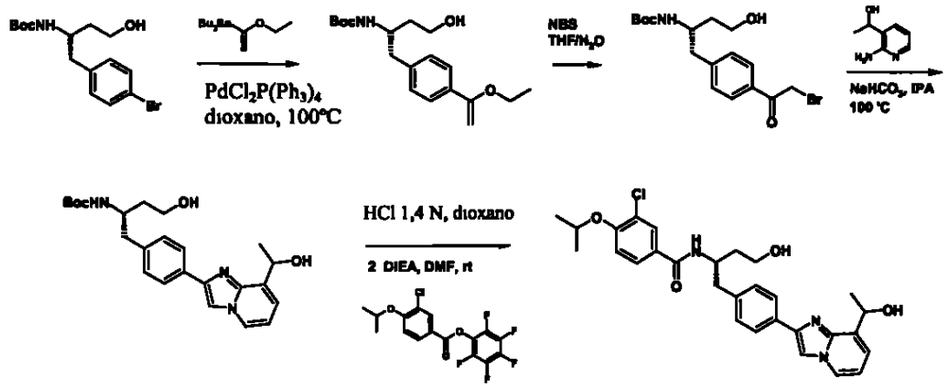
1-(2-amino-3-piridinil)etanol:



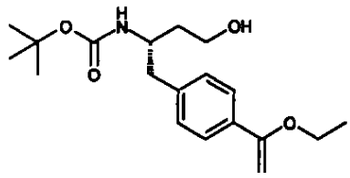
[00397] Se añadió a un matriz seco (secado con calentador bajo flujo de argón) THF seco (400 ml) y MeLi-LiBr (137 ml de una solución de Et_2O 1,5M, 204,9 mmol) *a través de* una cánula. Esta solución se enfrió hasta -78°C cuando se añadió una solución de 2- aminopiridin-3-carboxaldehido (10,0 g, 82 mmol) en THF (150 ml) gota a gota a través de un embudo de adición para igualar las presiones durante ~45 bajo agitación vigorosa (se cumple la exotermia, persiste el color naranja). Tras completar la adición, se siguió agitando la solución durante 1 hora a -78 °C y en este momento la TLC (tinción con $KMnO_4$ con calor) indicaría que la mayor parte del material de origen se había convertido en producto. La reacción se interrumpió con mucho cuidado con agua (200 ml, inicialmente gota a gota), se diluyó con EtOAc (200 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con MeOH al 3% en EtOAc. Los extractos combinados se secaron en sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (Analogix; MeOH 0-5% en EtOAc) para conseguir 7,78 g (68%) del producto racémico deseado, que corresponde a un aceite amarillo que se solidifica cuando se somete durante varios días a un gran vacío. Este material se separó en sus respectivos enantiómeros (> 98% ee) mediante SFC con una columna de quiralcel OD-H (20 x 250 mm) (EtOH al

10%/isopropilamina al 0,1% en heptano/isopropilamina al 0,1%).

Esquema D:



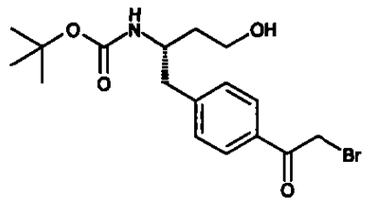
1,1-Dimetiletil [(1*S*)-1-({4-[1-(etiloxi)etenil]fenil}metil)-3-hidroxipropil]carbamato:



[00398] Se añadió tributil[1-(etiloxi)etenil] estanano (39 ml, 116 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ a una solución de 1,1-dimetiletil {(1*S*)-1-[(4-bromofenil)metil]-3-hidroxipropil}carbamato (20 g, 58 mmol) en dioxano (500 ml). La solución resultante se calentó hasta 100°C durante 5 horas. Después se concentró la reacción y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida (47,5% EtOAc, 47,5% hexanos, 5% trietilamina) para obtener 15 g (77%) de 1,1-dimetiletil [(1*S*)-1-({4-[1-(etiloxi)etenil]fenil}metil)-3-hidroxipropil]carbamato como un sólido pardo.

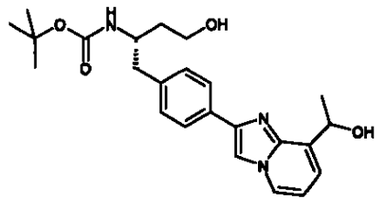
1,1-Dimetiletil ((1*S*)-1-{[4-(bromoacetil)fenil]metil}-3-hidroxipropil)carbamato:

354



[00399] Se añadió *N*-bromosuccinamida a una solución fría (0°C) de 1,1-dimetiletil [(1*S*)-1-({4-[1-(etiloxi)etenil]fenil}metil)-3-hidroxipropil]carbamato (15 g, 44 mmol) en tetrahidrofurano (450 ml) y agua (150 ml). Se dejó que la solución se enfriara a temperatura ambiente y se mantuvo 90 minutos. Después se concentró la reacción y se diluyó con etil acetato (1 l). La solución resultante se lavó con agua (1 l) y salmuera (500 ml), se secó ($MgSO_4$) y se concentró para obtener 19,5 g (~100%) de 1,1-dimetiletil ((1*S*)-1-{[4-(bromoacetil)fenil]metil}-3-hidroxipropil)carbamato como un sólido amarillo claro. ESMS $[M+H]^+$: 386,2.

1,1-Dimetiletil [(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il]fenil}metil)propil]carbamato

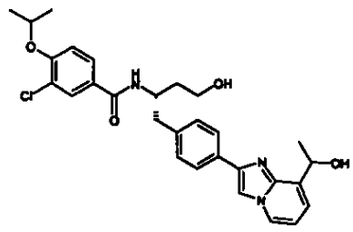


[00400] Se calentó una mezcla de 1,1-dimetiletil ((1*S*)-1-{[4-(bromoacetil)fenil]metil}-3-hidroxipropil)carbamato (1 g, 2,59 mmol), 1-(2-amino-3-piridinil)etanol (0,358 g, 2,59 mmol) y

356

bicarbonato sódico sólido (0,272 g, 3,24 mmol) en isopropanol (25 ml) hasta el reflujo durante 3,5 horas y se concentró en vacío. El residuo se disolvió en etil acetato, se lavó con agua y salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El sólido amarillo pálido resultante se empleó en la siguiente reacción sin purificación previa. EM(ES+) m/e 426 $[M+H]^+$.

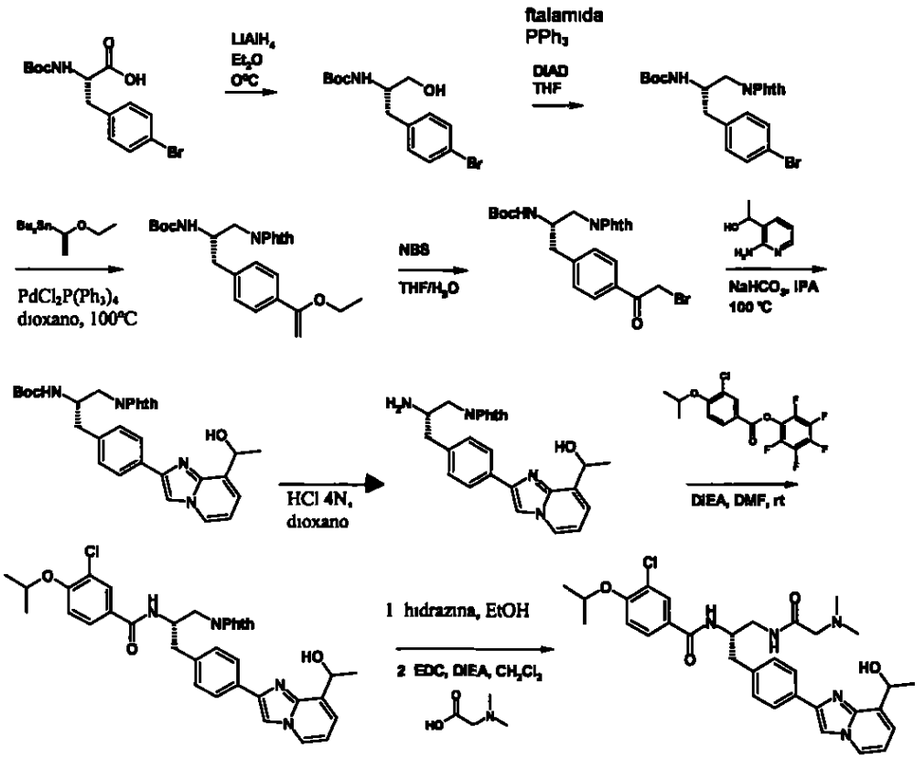
3-Cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida



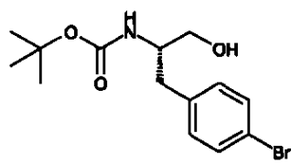
[00401] Una mezcla de 1,1-dimetiletil [(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il]fenil}metil)propil]carbamato (1,08 g, 2,54 mmol) y HCl 4M en 1,4-dioxano (8,0 ml, 32 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se concentró hasta dejarla seca, se redisolvió en DMF (25 ml) y se añadió a esta solución *N,N*-diisopropiletilamina (1,64 g, 12,7 mmol) y pentafluorfenil-3-cloro-4 [(1-metiletil)oxi]benzoato (0,963 g, 2,54 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se diluyó en agua y se extrajo en etil acetato. Los extractos se lavaron con agua y se saturaron con cloruro sódico, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con gel de sílice (MeOH al 2%:EtOAc) para obtener el compuesto del título (0,7 g, 53%) en forma de un

polvo amarillo pálido. EM(ES+) m/e 522 $[M+H]^+$.

Esquema E:



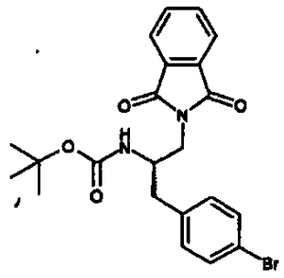
1,1-Dimetiletil [(1*S*)-2-(4-bromofenil)-1-(hidroximetil)etil]carbamato:



[00402] Se añadió lentamente a una solución de 4-bromo-*N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-L-fenilalanina (72,6 mmol), en dietil éter anhidro (550 ml) a 0°C hidruro de aluminio litio, 95% (108,9 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 horas más a 0°C. Posteriormente se detuvo con cuidado la reacción con una

solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (73 ml), que se agitó a temperatura ambiente durante media hora. Las sales de litio aluminio se solidificaron en la solución y fueron eliminadas mediante filtración. El filtrado se concentró y se bombeó mediante vacío durante 24 horas para obtener el producto titular en forma de un sólido blanco (97%) ESMS $[M+H]^+$: 331,2.

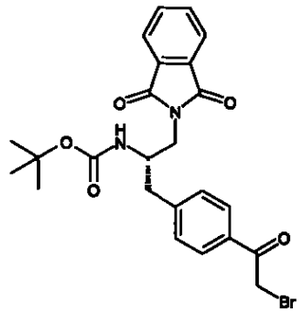
1,1-Dimetiletil {(1*S*)-2-(4-bromofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}carbamato:



[00403] A una solución de 1,1-dimetiletil [(1*S*)-2-(4-bromofenil)-1-(hidroximetil)etilo] carbamato (70,6 mmol), trifenilfosfina (84,7 mmol) y ftalimida (84,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (550 ml) a 0°C se le añadieron unas gotas de azodicarboxilato de diisopropilo (84,7 mmol) durante 10 minutos. Se continuó con la agitación de la reacción a temperatura ambiente durante 5 horas. Luego, se concentró al vacío y el producto resultante de la reacción se separó de la solución empleada en la valoración utilizando acetato (500 ml). Entonces, el precipitado se filtró, se lavó con acetato de etilo (3 x 100 ml) y se sometió a secado para que el producto resultado de la valoración fuera un sólido de color blanco (57%). ESMS

$[M+H]^+$: 460,4.

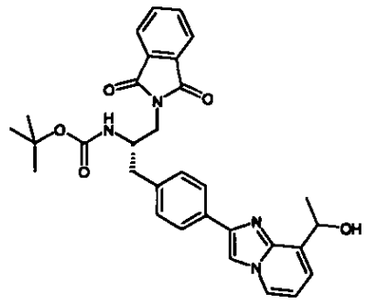
1,1-Dimetiletil {(1*S*)-2-[4-(bromoacetil)fenil]-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}carbamato:



[00404] Una solución de 1,1-dimetiletil {(1*S*)-2-(4-bromofenil)-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}carbamato (21,7 mmol), 1-etoxitrivinil-n-butilo (43,5 mmol) y *trans*-diclorobis (trifenilfosfin)paladio(II) (5 mol%) se dejó reaccionar en dioxano anhídrido (300 ml) a 100°C durante 3 horas. A continuación, se concentró al vacío y se volvió a disolver en una solución de tetrahidrofurano y agua (3:1, 400 ml) y se trató con *N*-bromosuccinimida (108,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante media hora. La solución de la reacción se concentró entonces hasta conseguir su secado y se volvió a disolver en acetato de etilo (150 ml) y precipitado formado mediante la adición de hexanos (350 ml). Se filtró y secó el precipitado hasta conseguir que el producto de la valoración fuera un sólido amarillo (71%). ESMS $[M+H]^+$: 502,4.

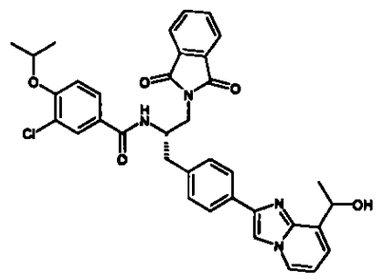
1,1-Dimetiletil[(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-yl)-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)etil]carbamato:

359



[00405] Se hizo hervir a reflujo una mezcla de 1,1-dimetiletil{(1S)-2-{4-(bromoacetil)fenil]-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}carbamato (1,90 g, 3,79 mmol), 1-(2-amino-3-piridinil)etanol (0,523 g, 3,79 mmol) y de bicarbonato sódico sólido (0,398 g, 4,72 mmol) en isopropanol (24 ml) durante 3 horas y, después, se concentró al vacío. El residuo de este proceso se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y cloruro sódico saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró hasta conseguir que el compuesto resultado de la valoración (1,79 g, 87%) fuera un sólido de tono ligeramente rosado. EM (IE+) m/e 541 $[M+H]^+$.

3-Cloro-*N*-[(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)etil]-4-[(1-metiloxil)oxi]benzamida:

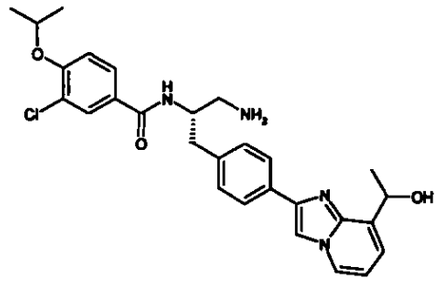


[00406] Se dejó reaccionar una mezcla de 1,1-dimetiletil [(1*S*)-

361

2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)etil]carbamato (1,79 g, 3,31 mmol) y una concentración de HCl 4M en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol) a temperatura ambiente durante 45 minutos. A continuación, se concentró hasta su secado, se volvió a disolver en DMF (30 ml) y a esta nueva solución se le añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (2,14 g, 16,55 mmol) y pentafluorfenil 3-cloro-4 [(1-metiletil)oxi]benzoato (1,36 g, 3,31 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente toda una noche, se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. Se lavaron los extractos con agua, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron al vacío para conseguir que el compuesto resultado de la valoración (2,10 g, 100%) fuera un sólido de color tostado. EM(IE+) m/e 637 $[M+H]^+$.

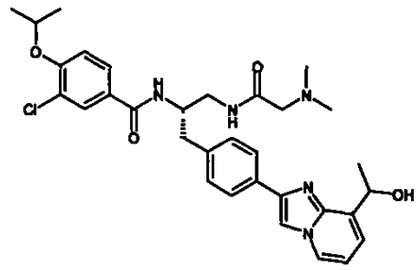
N-[(1*S*)-2-Amino-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)etil]-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida:



[00407] Se calentó a una temperatura de 57°C durante toda la noche una mezcla de 3-cloro-*N*-[(1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida (2,10 g, 3,30 mmol) e hidracina monohidrato (0,83 g, 16,5 mmol) en etanol (30 ml). Se dejó enfriar, se diluyó con etanol, se filtró y se

concentró para que el compuesto resultado de la valoración (1,67 g, 100%) fuera un polvo de un tono amarillo pálido. EM(IE+) m/e 507 $[M+H]^+$.

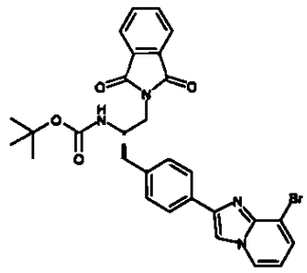
3-Cloro-*N*-[(1*S*)-2-[(*N*,*N*-dimetiglicilo)amino]-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida:



[00408] Se agitó a temperatura ambiente toda una noche una mezcla de *N*-[(1*S*)-2-amino-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)etil]-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida (0,912 g, 1,80 mmol), EDCI (0,69 g, 3,6 mmol), *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,466 g, 3,6 mmol) y *N*,*N*-dimetilglicina (0,372 g, 3,6 mmol) en cloruro de metileno (17 ml). El producto resultante se diluyó con agua, le lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo de este proceso se purificó mediante cromatografía con gel de sílice tipo "flash" (8%-10% MeOH:CH_2Cl_2) con el fin de obtener un compuesto de valoración (0,515 g, 48%) sólido de un color amarillo pálido. EM(IE+) m/e 592 $[M+H]^+$.

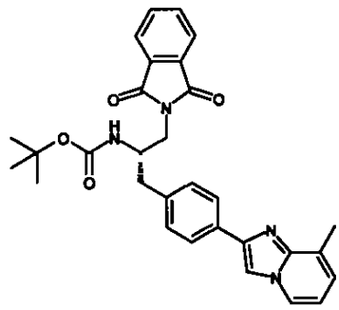
1,1-Dimetiletil {(1*S*)-2-[4-(8-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2

il)metil]etil}carbamato:



[00409] Se agitó a 80°C durante 18 horas una solución de 1,1-dimetiletil {(1*S*)-2-[4-(bromoacetil)fenil]-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}carbamato (6,9 mmol), 3-bromo-2-piridinamina (8,4 mmol) y bicarbonato sódico (10,4 mmol) en isopropanol (70 ml). El resultado de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se formó un precipitado que se filtró, se lavó con hexanos fríos (3 x 100 ml) y se secó para que el compuesto resultado de la valoración fuera un sólido de un color gris claro (72%). ESMS $[M+H]^+$: 576,2.

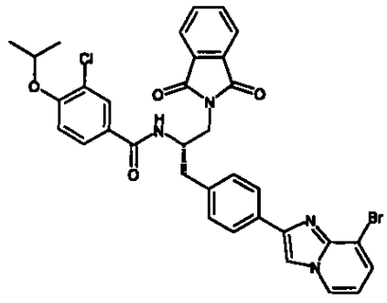
1,1-Dimetiletil ((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)carbamato:



[00410] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente con 3-metil-2-piridinamina, en vez de 3-bromo-2-piridinamina, el

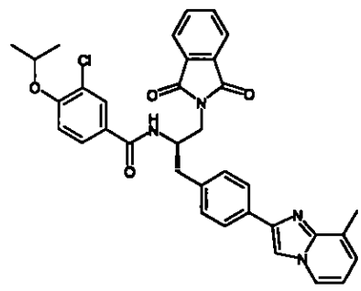
compuesto resultado de la valoración que se obtiene es un sólido de color ligeramente rosado. ESMS [M+H]$^+$: 511,0.

N-{(1*S*)-2-[4-(8-Bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida:



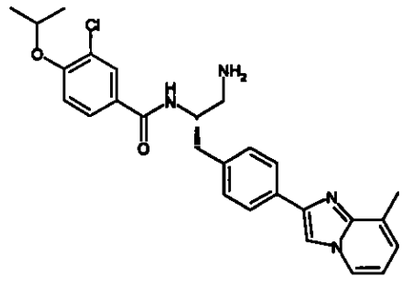
[00411] Se agitó durante una hora a temperatura ambiente una solución de 1,1-dimetiletil {(1*S*)-2-[4-(8-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2 il)metil]etil}carbamato (3,5 mmol) y cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (20 ml, 4,0M). Se dejó que el producto resultante de la reacción se concentrara hasta su secado y se disolvió en *N*,*N*-dimetilformamida (35 ml). A la solución se añadió diisopropiletilamina (10,5 mmol) y pentafluorfenil 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato (3,8 mmol), que se agitó a temperatura ambiente durante media hora. La reacción se disolvió en acetato de etilo (80 ml) y se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). A la capa orgánica separada se añadieron hexanos (150 ml) y, como consecuencia, se formó un precipitado, que se filtró y se secó para obtener un compuesto del título que fuera un sólido de un tono blanco sucio (65%). ESMS[M+H]$^+$: 672,2.

3-Cloro-*N*-((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida:



[00412] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente con 1,1-dimetiletil ((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)carbamato, el compuesto resultado de la valoración que se obtiene es un sólido de tono blanco sucio. ESMS $[M+H]^+$: 608,2.

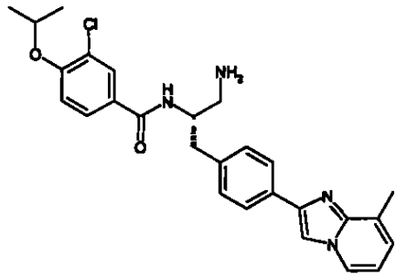
N-((1*S*)-2-Amino-1-{[4-(8-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida:



[00413] Se añadió hidracina monohidrato (7,6 mmol) a una solución de *N*-{(1*S*)-2-[4-(8-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]-1-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)metil]etil}-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida (1,5 mmol) en etanol (10 ml). Se agitó la reacción durante 18 horas a 50°C y, al cabo de

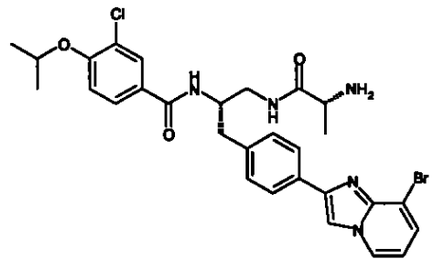
ese tiempo, se formó un precipitado blanco, que se filtró. El líquido filtrado se concentró al vacío. El sólido resultante, de un color amarillo claro, se utilizó directamente en la siguiente reacción sin someterlo a ningún otro proceso de purificación. ESMS $[M+H]^+$: 533,2

N-((1*S*)-2-Amino-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida:



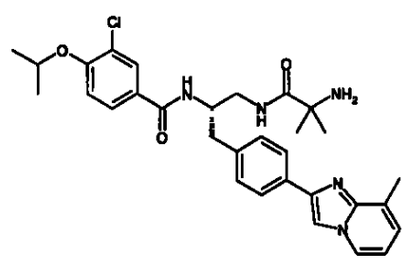
[00414] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente con 3-cloro-*N*-((1*S*)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2*H*-isoindol-2-il)-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida, el compuesto del título que se obtiene es un sólido de tono blanco sucio. ESMS $[M+H]^+$: 478,2.

N-((1*S*)-2-(D-Alanilamino)-1-{[4-(8-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida:



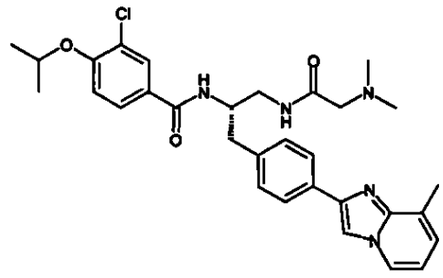
[00415] Se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente en cloruro de metileno (2 ml) una solución de *N*-((1*S*)-2-amino-1-{[4-(8-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida (0,28 mmol), *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-D-alanina (0,56 mmol), EDCI (0,56 mmol) y TEA (1,12 mmol). A continuación, se sometió la reacción a tratamiento HCl 4M en 1,4-dioxano (2ml) y agitó a temperatura ambiente durante una hora; después, se concentró al vacío, se volvió a disolver en acetato de etilo (25 ml) y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (1 x 10 ml). La capa orgánica se concentró al vacío. Un proceso de purificación del residuo resultante mediante HPLC de fase reversa de Gilson permitió que el producto resultado de la valoración que se obtuvo fuera un sólido de tono blanco sucio (25%). ESMS $[M+H]^+$: 613,2.

3-Cloro-*N*-((1*S*)-2-[(2-metilalanil)amino]-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida:



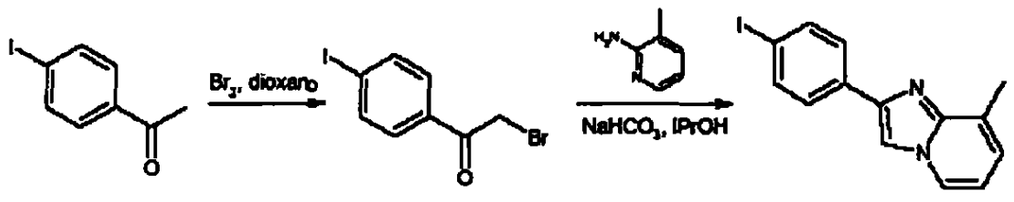
[00416] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente con *N*-((1*S*)-2-amino-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida y *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2-metilalanina, el compuesto resultado de la valoración que se obtiene es un sólido de tono blanco. ESMS $[M+H]^+$: 563,2.

3-Cloro-*N*-((1*S*)-2-[(*N*,*N*-dimetilglicilo)amino]-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida:

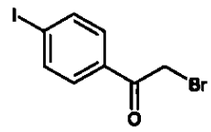


[00417] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente con *N*-((1*S*)-2-amino-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida y *N*,*N*-dimetilglicina, el compuesto resultado de la valoración que se obtiene es un sólido de tono blanco. ESMS $[M+H]^+$: 563,2.

Esquema F:

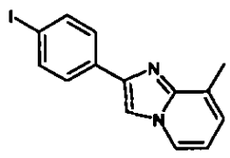


2-Bromo-1-(4-yodofenil)etanona:



[00418] Se enfrió hasta 10 °C una solución de 1-(4-yodofenil)etanona (55,9 mmol) en dioxano (160 ml). Se añadieron unas gotas de bromo (1,1 equivalentes, 61,6 mmol) a la mezcla. Al cabo de 10 minutos, se retiró el baño de refrigeración y se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Transcurrida hora y media, se concentró la mezcla al vacío, se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se sometieron a secado con sulfato de sodio y se concentraron al vacío hasta obtener un producto sólido tostado (18,2 g) que se utilizó directamente en el siguiente paso.

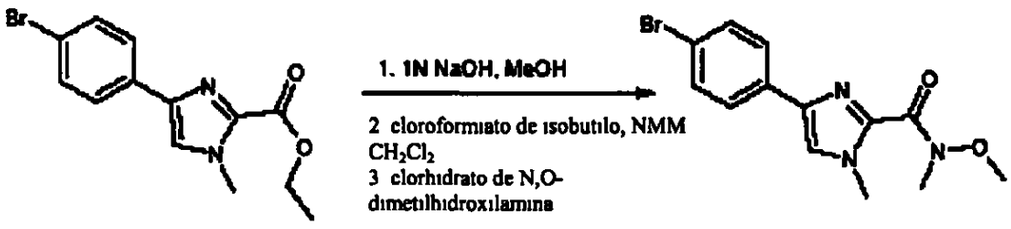
2-(4-yodofenil)-8-metilimidazo[1,2-*a*]piridina:



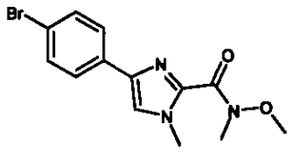
[00419] Se calentó a 80°C durante 16 horas una mezcla de 2-bromo-1-(4-yodofenil)etanona sin purificar (18,2 g), 2-amino-3-picolina (1,1 equivalentes, 61,6 mmol) y bicarbonato sódico (1,3 equivalentes, 72,8 mmol) en isopropanol (160 ml). Después de concentrar al vacío la mezcla resultante de la reacción, se añadió agua (100 ml) y se filtró el gel tostado resultante, y se enjuagó con agua (2 x 50 ml).El sólido de color marrón se

recristalizó con isopropanol caliente y, después, se secó al vacío para que el producto del título fuera un sólido de tono pardo (13,2 g, 71%). ESMS $[M+H]^+$: 335,0.

Esquema G:



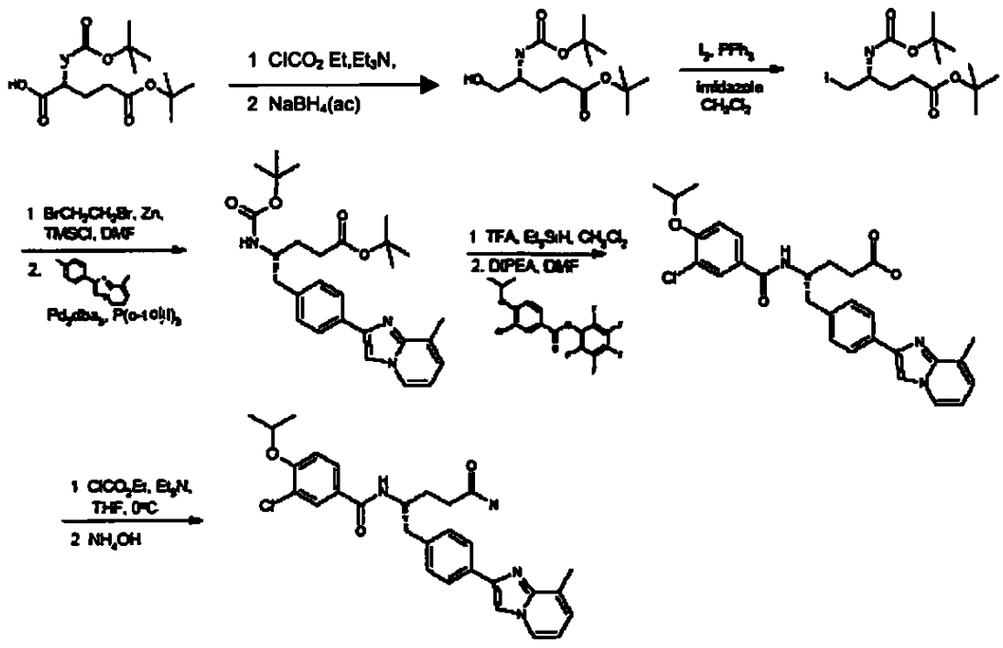
4-(4-Bromofenil)-*N*,1-dimetil-*N*-(metiloxi)-1*H*-imidazola-2-carboxamida:



[00420] Se añadió una solución 1N de NaOH (19 ml) a una solución de etil 4-(4-bromofenil)-1-metil-1*H*-imidazola-2-carboxilato (1,66 g, 5,37 mmol) en MeOH (38 ml). El producto resultante de la reacción adquirió un tono blanco grisáceo y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la mezcla se concentró al vacío y se agitó en condiciones de alto vacío durante la noche para convertir el producto sódico de 4-(4-bromofenil)-1-metil-1*H*-imidazole-2-ácido carboxílico en un sólido blanco. A continuación, se disolvió el producto sódico de 4-(4-bromofenil)-1-metil-1*H*-imidazole-2-ácido carboxílico en CH_2Cl_2

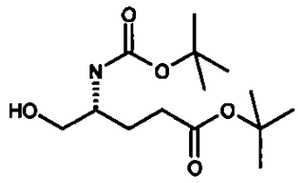
anhídrido (40 ml) con presencia de nitrógeno y a -15 °C (hielo/baño de metanol) y se añadió N-metilmorfolina (1,1 equivalentes, 5,91 mmol) y, después, cloroformiato de isobutilo (1,1 equivalentes, 5,91 mmol). Se agitó la mezcla a -15 °C durante 15 minutos y, a continuación, se añadió N,O-dimetilhidroxilamina clorhidrato (1,0 equivalentes, 5,37 mmol). Se dejó que el producto de la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. Después, se enfrió con H_2O (10 ml). El producto se extrajo utilizando EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. Un proceso de purificación mediante cromatografía con gel de sílice (Analogix IF280, 20-100% EtOAc/hexanos) permitió que el compuesto del título fuera un sólido de tono tostado (32%). ESMS $[M+H]^+$: 324,2.

Esquema H:



371

1,1-Dimetiletil (4*R*)-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-hidroxipentanoato:

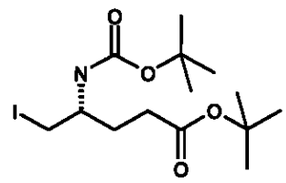


[00421] Se añadió sucesivamente con un jeringuilla trietilamina (11,49 ml, 82,4 mmol) y cloroformiato de etilo (8,27 ml, 86,5 mmol) a *N*-t-BOC-D-ácido glutámico 5-éster de *terc*-butilo (25 g, 82,4 mmol) en THF (588 ml) a <0°C (refrigeración química). Una vez agitados en el baño de refrigeración durante 40 minutos, los sólidos se filtraron y se lavaron con THF (150 ml). El producto filtrado se transfirió a un embudo de separación de 250 ml de capacidad y se añadió a una solución de borohidruro de sodio (8,42 g, 222,5 mmol) en H_2O (114 ml) a 0°C durante una hora. La mezcla de la reacción se mantuvo a una temperatura de 0°C durante hora y media y, luego, se dejó reaccionar durante 16 horas (pasando de 0°C a temperatura ambiente). Después de eliminar el grueso de los solventes mediante evaporación rotatoria, se enfrío el concentrado (50 ml) y HCl 1N (50 ml). Después de la extracción con EtOAc (4 x 100 ml), se lavaron los extractos con 100 ml: 0,5M de ácido cítrico, $NaHCO_3$ saturado, H_2O y salmuera y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título, que se utilizó directamente en el paso siguiente. ESMS $[M+H]^+$ = 290,4, $[2M+H]^+$ = 579,4. (Bibliografía: *J. Med. Chem*, **1999**, *42(1)*, 95-108 para otros isomeros).

1,1-dimetiletil (4*R*)-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-

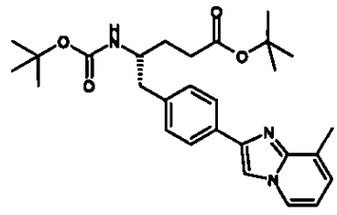
393

yodopentanoato:



[00422] A una solución de 1,1-dimetiletil (4*R*)-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-hidroxipentanoato sin purificar (23,8 g, 82,4 mmol), trifenilfosfino (32,42 g, 123,6 mmol) e imidazola (8,41 g, 123,6 mmol) en 515 ml de CH_2Cl_2 anhídrido sometido a N_2 a 0 °C se añadió yodo durante 15 minutos de forma gradual. Se retiró el baño de refrigeración y se dejó que el producto resultante de la reacción se fuera calentando y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Dicho producto se dejó enfriar en 200 ml de H_2O. La capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de Na_2SO_3 (2 x 25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron con $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El proceso de purificación del residuo resultante mediante cromatografía con gel de sílice (Analogix IF280, 5% - 50% EtOAc/Hexanos) permitió que el compuesto del título fuera un sólido blanco (25,34 g, 77%). ESMS $[M+H]^+$ = 400,4.

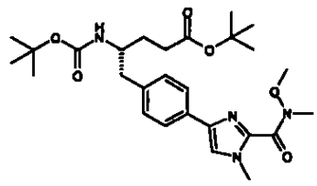
(4*R*)-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]pentanoato de 1,1-dimetiletilo:



[00423] Se calentó un matraz que contenía polvo de zinc (6,0 equivalentes, 325 mesh, Strem) mediante una pistola de aire caliente al tiempo que se vaciaba y llenaba con nitrógeno (3 veces). Sometido a una atmósfera de nitrógeno, se añadió DMF desgasificado (14 ml) por medio de una jeringuilla y, a continuación, se añadió 1,2-dibrometano (0,35 equivalentes). La mezcla gris resultante de la reacción se agitó en un baño de aceite a 100°C durante 15 minutos. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente. A continuación, se añadió a la mezcla clorotrimetilsilano (0,25 equivalentes) por medio de una jeringuilla y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos. Con una cánula, se añadió a la mezcla de reacción una solución de (4*R*)-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-yodopentanoato de 1,1-dimetiletilo (2,0 g, 1,2 equivalentes) en DMF desgasificado (14 ml). El matraz que contenía la solución se aclaró con DMF desgasificado (4 ml) y se introdujo mediante una cánula en la mezcla. Se agitó la reacción durante 1 hora. A continuación, se añadió tris(dibencilideneacetona)dipaladio (0) (2,5 mol%), tri-*o*-tolilfosfina (10 mol%) y 2-(4-yodofenil)-8-metilimidazo[1,2-*a*]piridina (1,4 g, 1,0 equivalentes) por la parte superior, de una sola vez. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se filtró con Celite®. El producto filtrado

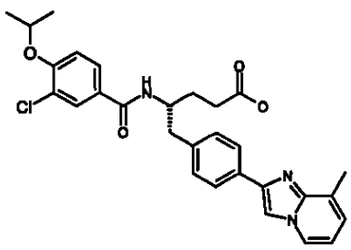
se lavó con H_2O (20 ml) y salmuera (20 ml) y la capa orgánica se sometió a un secado con $MgSO_4$ y fue concentrada al vacío. El proceso de purificación del residuo resultante mediante cromatografía con gel de sílice (Analogix IF280, 5-90% EtOAc/hexanos) permitió que el compuesto del título fuera un sólido blanco (90%). ESMS $[M+H]^+$ = 480,4.

1,1-dimetiletil(4*R*)-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-[4-(1-metil-2-{[metil(metiloxi)amino]carbonil}-1*H*-imidazol-4-il)fenil]pentanoato:



[00424] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente con 4-(4-bromofenil)-*N*,1-dimetil-*N*-(metiloxi)-1*H*-imidazola-2-carboxamida, el compuesto resultado de la valoración que se obtiene es un sólido (82%). ESMS $[M+H]^+$ = 517,2.

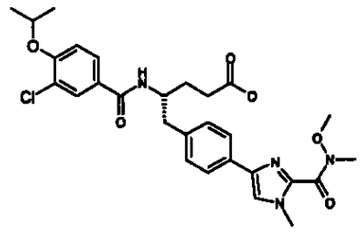
(4*R*)-4-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-5-[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-yl)fenil]ácido pentanóico:



[00425] A una solución de 1,1-dimetiletil(4*R*)-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-[4-(8-metilimidazo[1,2-

a]piridin-2-il)fenil]pentanoato (1,35 g, 2,82 mmol) en CH_2Cl_2 (14 ml) se añadió ácido trifluoracético (10 ml) y, después, trietilsilano (2,5 equivalentes, 7,04 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos y, luego, se concentró al vacío. Al residuo, se añadió DMF (35 ml) y, después, diisopropilamina (14,7 ml, 84,51 mmol) sometida la mezcla a nitrógeno. Se agitó la reacción durante 5 minutos y, a continuación, se añadió pentafluorofenil 3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzoato (1,1 equivalentes, 3,10 mmol). Se agitó la reacción durante 45 minutos y, luego, se concentró al vacío. Se añadió acetato de etilo (50 ml) al residuo y se lavó con H_2O (30 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y las capas orgánicas combinadas se sometieron a secado con $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El proceso de purificación del residuo resultante mediante cromatografía con gel de sílice (Analogix IF280, 25-100% EtOAc/hexanos) permitió que el compuesto del título fuera un sólido esponjoso blanco (61%). ESMS $[M+H]^+$ = 520,2.

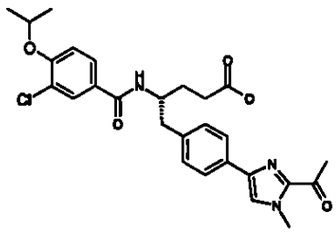
Acido(4*R*)-4-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-5-[4-(1-metil-2-{[metil(metiloxi)amino]carbonil}-1*H*-imidazol-4-il)fenil] pentanóico:



[00426] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente con

1,1-dimetiletil (4*R*)-4-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-5-[4-(1-metil-2-{[metil(metiloxi)amino]carbonil}-1*H*-imidazol-4-il)fenil]pentanoato y la purificación subsiguiente, el compuesto resultado de la valoración que se obtiene es un sólido. ESMS $[M+H]^+$ = 557,2.

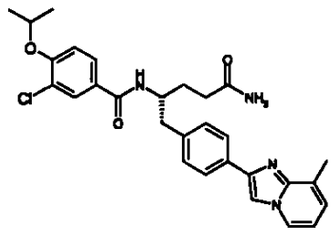
Acido (4*R*)-5-[4-(2-acetil-1-metil-1*H*-imidazol-4-il)fenil]-4-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino] pentanóico:



[00427] A una solución de (4*R*)-4-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-5-[4-(1-metil-2-{[metil(metiloxi)amino]carbonil}-1*H*-imidazol-4-il)fenil]ácido pentanóico sin purificar (3,18 mmol) en THF anhídrido (16 ml) sometido a nitrógeno a0 °C se añadió bromuro de metilmagnesio (10,6 ml, 10 equivalentes, 3,0M en éter) en gotas mediante una jeringuilla. Se dejó reaccionar durante 30 minutos a 0°C y, luego, se dejó enfriar cuidadosamente con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (10 ml), seguida por una solución de HCl 1N (60 ml) de forma que el ph de la capa acuosa sea ~5,5. El producto se extrajo con EtOAc (4 x 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se sometieron a un secado con MgSO4 y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título, que se utilizó directamente en la siguiente reacción. ESMS $[M+H]^+$ = 512,4.

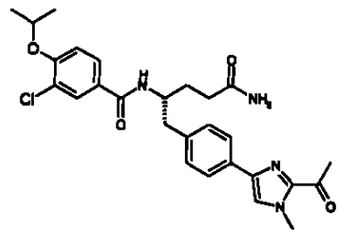
N-((1*R*)-4-Amino-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-

il)fenil]metil}-4-oxobutil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida:



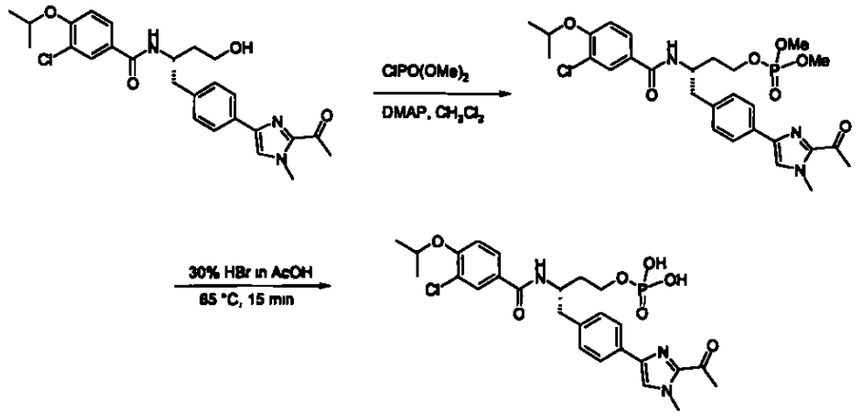
[00428] A una solución de ácido (4*R*)-4-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-5-[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil] pentanóico (900 mg, 1,73 mmol) en THF anhídrido (12,4 ml) a 0°C sometido a nitrógeno se le añadió trietilamina (242 µl, 1,73 mmol) y, luego, cloroformiato de etilo (174 µl, 1,82 mmol). Se agitó la reacción durante 40 minutos a 0 °C y, después, se filtraron los sólidos y se lavaron con 5 ml de THF. El producto resultado del filtrado se añadió a un matraz que contenía NH_4OH (5 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora. El producto se extrajo de la mezcla con EtOAc (50ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml) y, luego, se acidificó con una solución de HCl 1N (30 ml) y se reextrajo con EtOAc (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se sometieron a secado con $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para obtener un sólido de color blanco. El proceso de purificación mediante recristalización a partir de isopropanol caliente permitió que el compuesto del título fuera un sólido de color blanco (90%). ESMS $[M+H]^+$ = 519,4.

N-((1*R*)-1-{[4-(2-acetil-1-metil-1*H*-imidazol-4-il)fenil]metil}-4-amino-4-oxobutil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida:

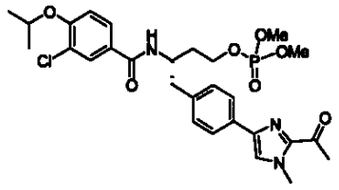


[00429] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente con ácido (4*R*)-5-[4-(2-acetil-1-metil-1*H*-imidazol-4-il)fenil]-4-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino] pentanóico y mediante HPLC de fase inversa de Gilson, el compuesto resultado de la valoración que se obtiene es un sólido de tono blanco. ESMS $[M+H]^+$ = 511,2.

Esquema I:



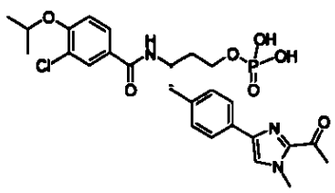
(3*S*)-4-[4-(2-acetil-1-metil-1*H*-imidazol-4-il)fenil]-3-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]butildimetilfosfato:



[00430] A una solución de *N*-((1*S*)-1-{[4-(2-acetil-1-metil-1*H*-

imidazol-4-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida (500 mg, 1,04 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml) sometido a N_2 se le añade dimetilclorofosfato (748 mg, 5,18 mmol) y, después, DMAP (660 mg, 5,41 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, TLC (95:5 EtOAc/MeOH) mostró una conversión ~50%, por lo que se añadió una porción adicional de dimetil clorofosfato (748 mg, 5,18 mmol) y DMAP (660 mg, 5,41 mmol). Al cabo de otros 30 minutos, se dejó enfriar el producto resultante de la reacción con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se diluyó con CH_2Cl_2. La capa acuosa se extrajo nuevamente con CH_2Cl_2 y las capas orgánicas combinadas se sometieron a secado (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron en condiciones de presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (100% EtOAc; isocrático en Analogix) para obtener 475 mg (77%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido. CL/EM (ES) m/e 592,4 $(M + H)^+$. Hay que tener en cuenta que el producto estaba contaminado con ~1 equivalente del reactivo dimetilclorofosfato/hidrógeno de dimetilfosfato inicial y continuó estándolo.

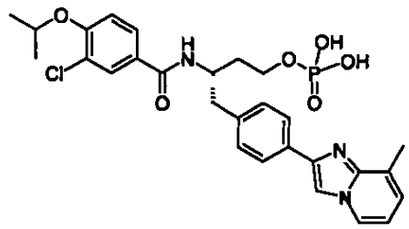
Fosfato de dihidrógeno de(3*S*)-4-[4-(2-acetil-1-metil-1*H*-imidazol-4-il)fenil]-3-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]butilo:



[00431] Se colocó una solución amarilla de (3*S*)-4-[4-(2-acetil-

1-metil-1*H*-imidazol-4-il)fenil]-3-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]butildimetilfosfato (475 mg, 0,804 mmol) en 30% HBr en AcOH en un baño precalentado (60°C) durante 10 minutos y, luego, se dejó enfriar de inmediato a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró en condiciones de presión reducida y el residuo se disolvió en DMSO (6 ml), se filtró y se sometió a un proceso de purificación mediante HPLC de fase inversa de Gilson (MeCN/H_2O con 0,1% TFA). Se eliminó el MeCN de las fracciones purificadas sometiéndolas a presión reducida y la solución acuosa que quedaba se congeló y liofilizó durante la noche para obtener 84 mg (19%) del compuesto del título en forma de polvo amarillo. CL/EM (ES) m/e 564,2 $(M + H)^+$.

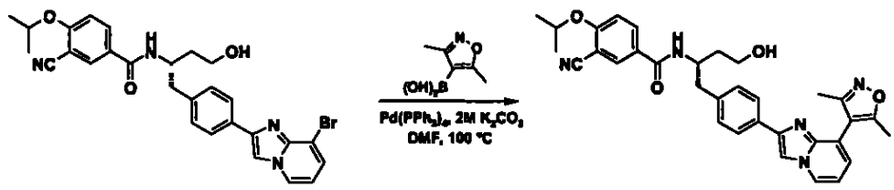
(3*S*)-3-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]butil dihidrógeno fosfato:



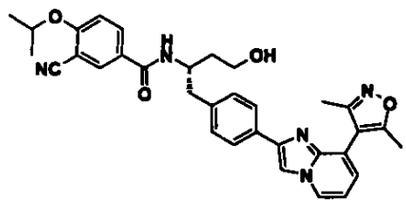
[00432] Siguiendo el procedimiento descrito anteriormente, salvo en lo que se refiere a sustituir *N*-((1*S*)-1-{[4-(2-acetil-1-metil-1*H*-imidazol-4-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida por 3-cloro-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida y DMAP por potasio *terc*-butoxido, el compuesto del título se preparó en forma de polvo blanco (35% de

rendimiento). CL/EM (ES) m/e 563 $(M + H)^+$.

Esquema J:



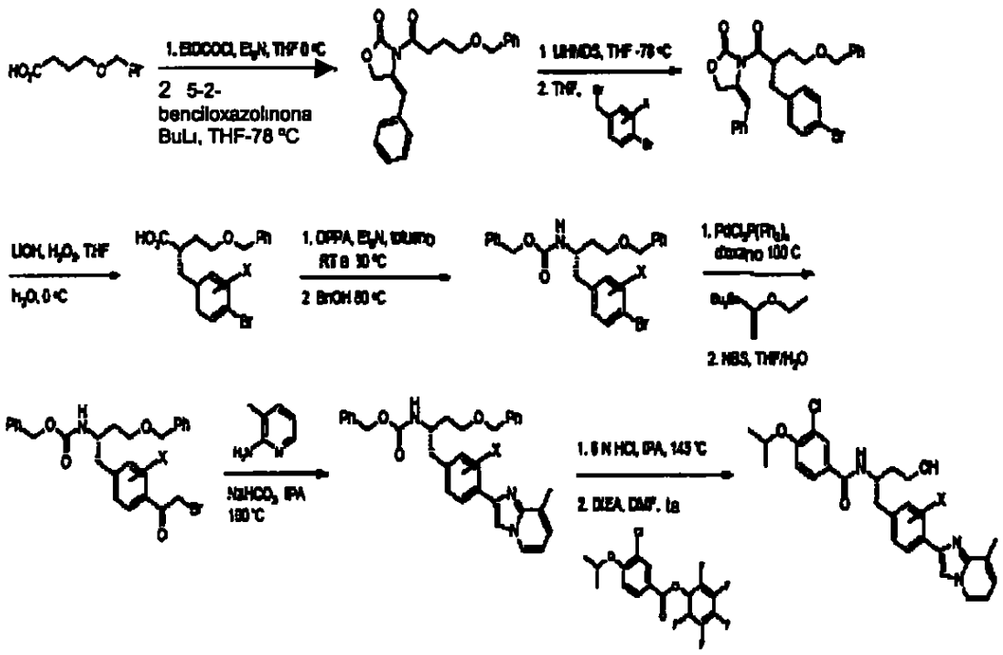
3-ciano-*N*-[(1*S*)-1-({4-[8-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida:



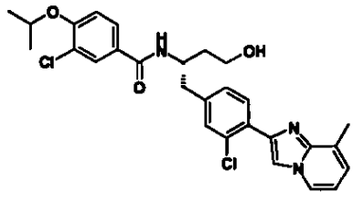
[00433] A una solución de *N*-((1*S*)-1-{[4-(8-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida (200 mg, 0,366 mmol) en DMF seco (2 ml) se añadieron sucesivamente ácido 3,5-dimetil-isoxazola-4-borónico (63 mg, 0,439 mmol), tetrakistrifenilfosfina paladio(0) (21 mg, 0,018 mmol) y 2,0M de solución acuosa de K_2CO_3 (0,46 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante de la reacción se limpió con argón y se calentó hasta 100°C, se agitó durante 22 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se purificó directamente mediante HPLC de fase reversa de Gilson ($MeCN/H_2O$ con 0,1% de TFA). Las fracciones purificadas se ajustaron a un ph ~8 con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajeron con un 3% de MeOH/EtOAc (3 X 30 ml). Los extractos se sometieron a un proceso de secado (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron en

condiciones de presión reducida para obtener 45 mg (22%) del compuesto del título en forma de sólido de tono blanco sucio. CL/EM (ES) m/e 564,2 $(M + H)^+$.

Esquema K:

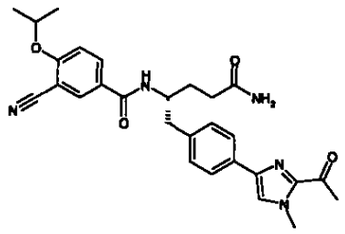
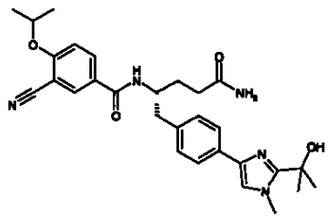
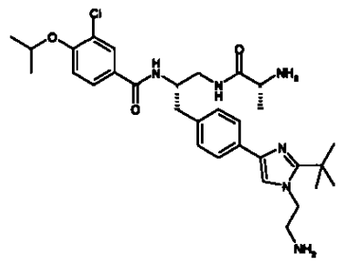


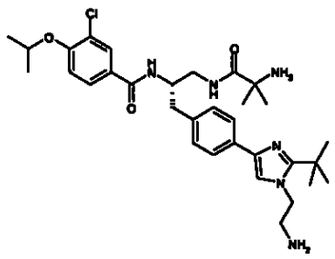
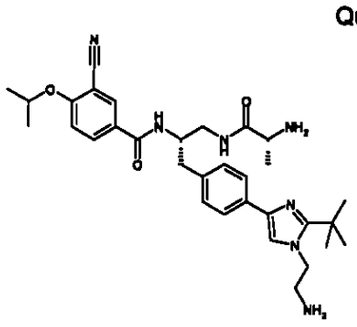
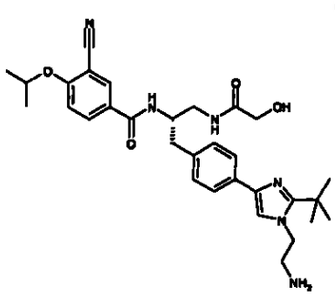
3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[3-cloro-4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida:

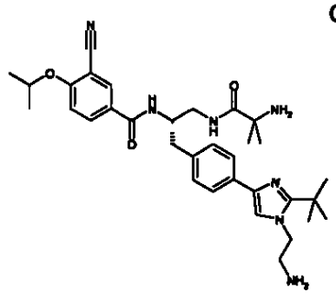
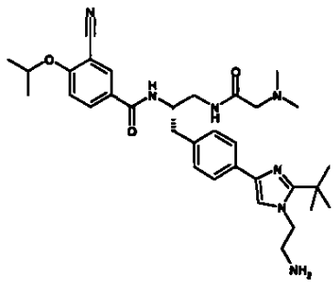
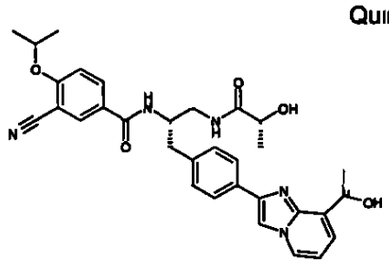


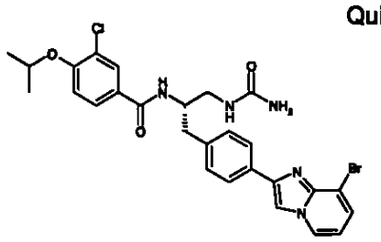
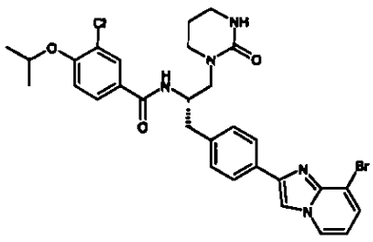
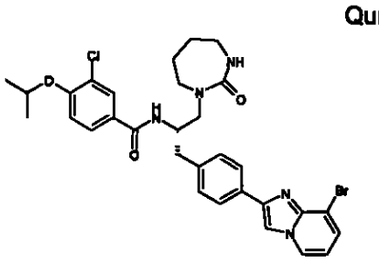
[00434] Siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía (*J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4215; *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1738; *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203), así como los procedimientos anteriores, el compuesto del título se preparó como un sólido blanco. CL/EM (ES) m/e 526 $(M + H)^+$.

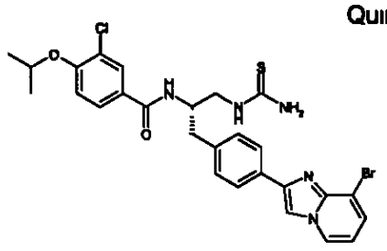
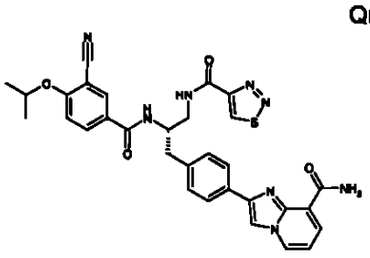
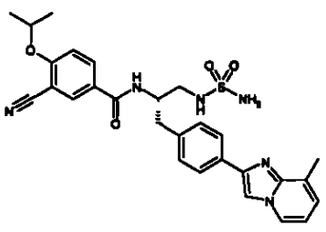
Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los procedimientos anteriormente descritos:

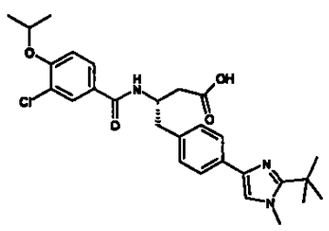
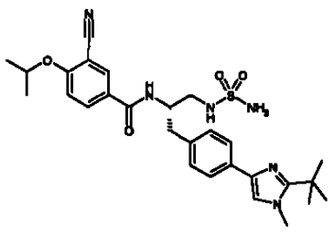
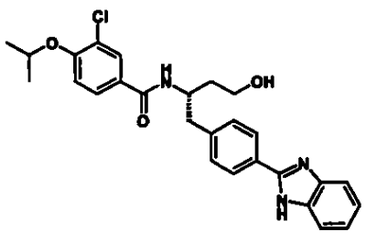
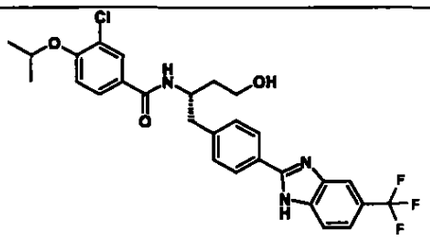
Estructura	Nombre	(M + H)+
Quiral 	N-((1R)-1-{[4-(2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil]metil}-4-amino-4-oxobutil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	502,4
Quiral 	N-[(1R)-4-amino-1-({4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}metil)-4-oxobutil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	518,4
Quiral 	N-[(1S)-2-(D-alanilamino)-1-({4-[1-(2-aminoetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]fenil}metil)etil]-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	583,6

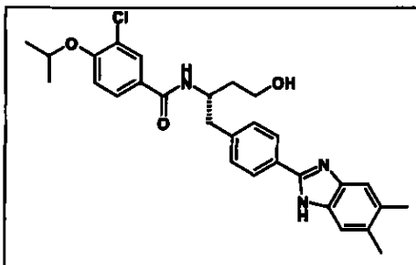
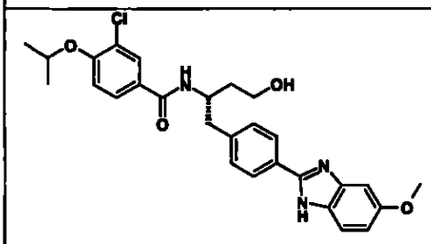
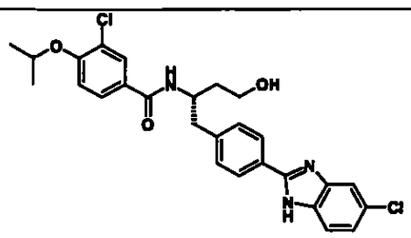
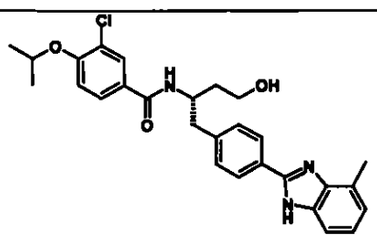
Quiral 	N-((1S)-2-{4-[1-(2-Aminoetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-{[(2-metilalanil)amino]metil}etil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	597,6
Quiral 	N-[(1S)-2-(D-alanilamino)-1-({4-[1-(2-aminoetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]fenil}metil)etil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	574,4
Quiral 	N-((1S)-2-{4-[1-(2-aminoetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-{[(hidroxiacetil)amino]metil}etil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	561,4

Quiral 	N-((1S)-2-{4-[1-(2-aminoetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-{[(2-metilalanil)amino]metil}etil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	588,2
Quiral 	N-((1S)-2-{4-[1-(2-aminoetil)-2-(1,1-dimetiletil)-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-{[(N,N-dimetilglicil)amino]metil}etil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	588,4
Quiral 	3-Ciano-*N*-[(1*S*)-2-{4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridina-2-il]fenil}-1-({[(2*R*)-2-hidroxipropanoil]amino}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	569,4

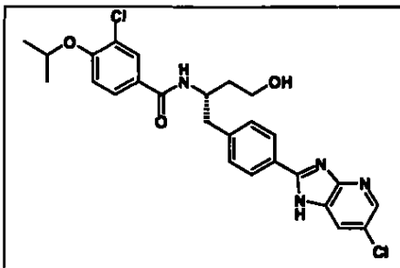
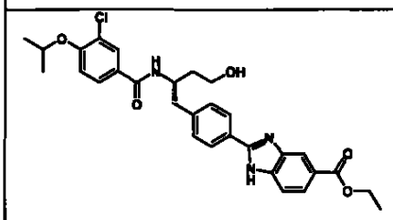
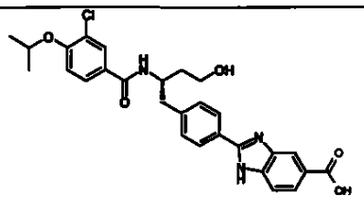
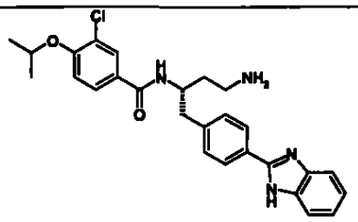
Quiral 	N-((1S)-2-[(Aminocarbonil)amino]-1-{[4-(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	584,2
Quiral 	N-{(1S)-2-[4-(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]-1-[(2-oxotetrahidro-1(2H)-pirimidinil)metil]etil}-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	625,1
Quiral 	N-{(1S)-2-[4-(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]-1-[(2-oxohexahidro-1H-1,3-diazepin-1-il)metil]etil}-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	639,2

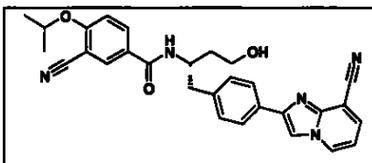
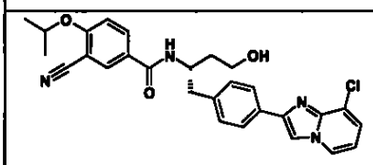
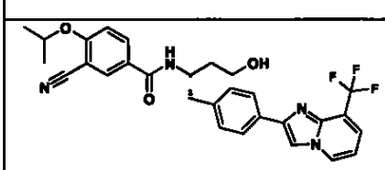
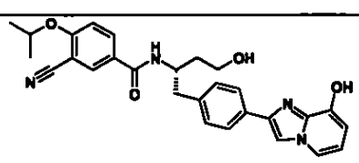
Quiral 	N-((1S)-2-[(aminocarbonotioil)amino]-1-{[4-(8-bromoimidazo[1,2-a]piridina-2-il)fenil]metil}etil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	601,2
Quiral 	2-(4-{(2S)-2-[({3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-3-[(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)amino]propil}fenil)imidazo[1,2-a]piridina-8-carboxamida	
Quiral 	N-((1S)-2-[(aminosulfonil)amino]-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridina-2-il)fenil]metil}etil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	547,2

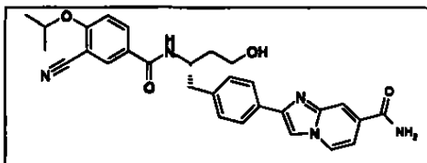
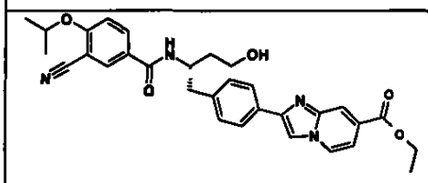
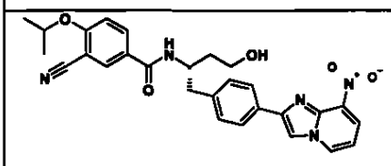
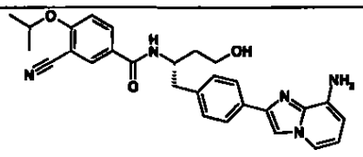
 Quiral	ácido (3S)-3-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}butanoico	512,4
	N-[(1S)-2-[(aminosulfonil)amino]-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}metil)etil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	553,2
	*N*-((1*S*)-1-{[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	477,8
	3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[5-(trifluormetil)-1*H*-benzimidazol-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	546,2

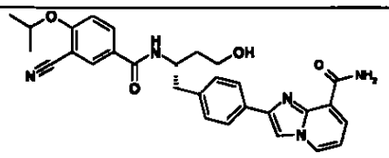
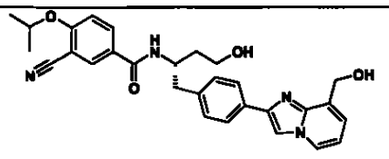
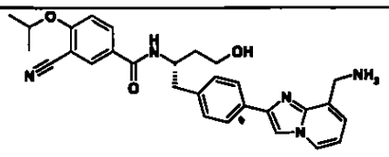
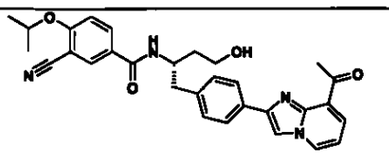
	3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[4-(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	506,2
	3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[5-(metiloxi)-1*H*-benzimidazol-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	508,2
	3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[4-(5-cloro-1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	512,0
	3-cloro-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(4-metil-1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	492,2

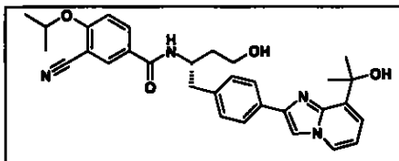
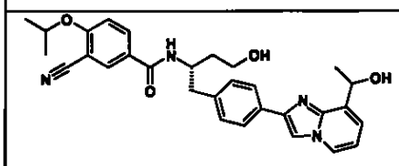
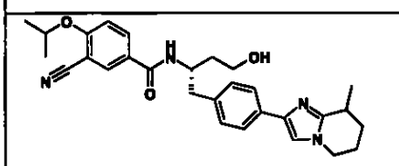
391

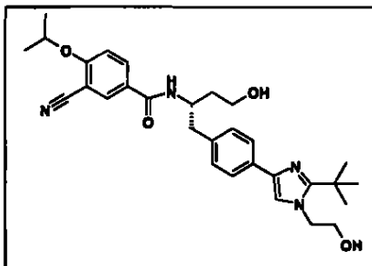
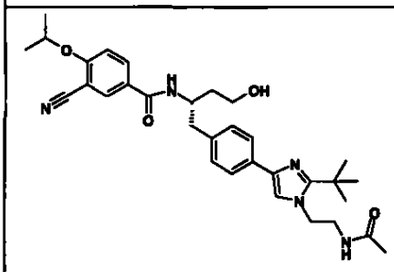
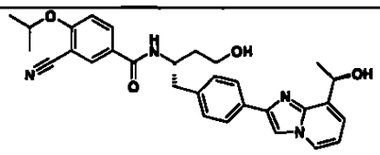
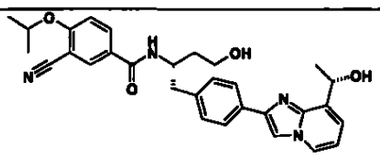
	3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[4-(6-cloro-1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	513,2
	2-(4-{(2*S*)-2-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxilato de etilo	550,2
	ácido 2-(4-{(2*S*)-2-[({3-cloro-4-[(1-metoletol)oxo]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)-1*H*-benzimidazol-5-carboxílico	522,2
	*N*-((1*S*)-3-amino-1-{[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]metil}propil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	477,0

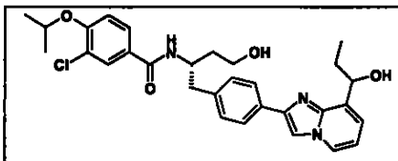
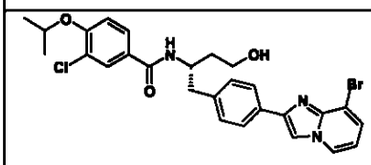
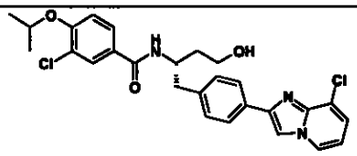
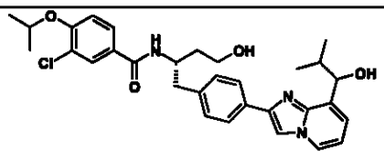
	3-ciano-*N*-((1*S*)-1-{[4-(8-cianoimidazo[1,2-a]piridina-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	494,4
	*N*-((1*S*)-1-{[4-(8-cloroimidazo[1,2-a]piridina-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	504,2
	3-ciano-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(trifluormetil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	537,2
	3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-hidroxiimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	485,2

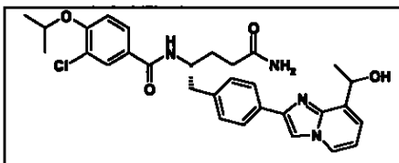
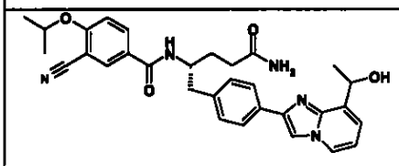
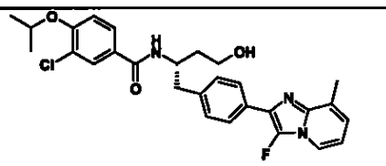
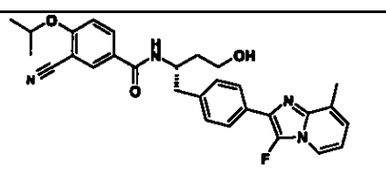
	2-(4-{(2*S*)-2-[({3-Ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxamida	512,2
	2-(4-{(2*S*)-2-[({3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)imidazo[1,2-a]piridina-7-carboxilato de etilo	
	3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-nitroimidazo[1,2-a]piridina-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	514,4
	*N*-((1*S*)-1-{[4-(8-aminoimidazo[1,2-a]piridina-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	484,2

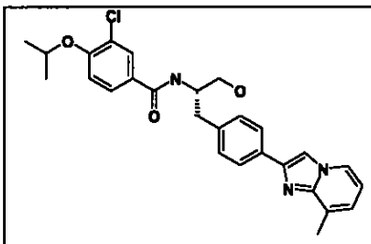
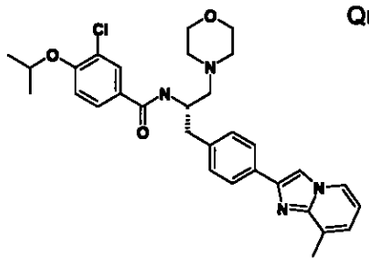
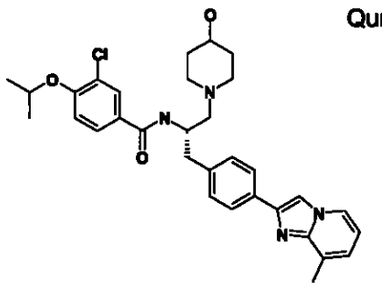
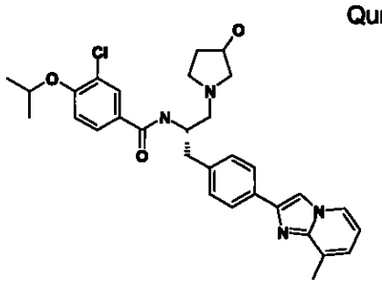
	2-(4-{(2*S*)-2-[({3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)imidazo[1,2-a]piridina-8-carboxamida	512,2
	3-ciano-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(hidroximetil)imidazo[1,2-a]piridina-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	499,4
	*N*-[(1*S*)-1-({4-[8-(aminometil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	498,4
	*N*-((1*S*)-1-{[4-(8-acetilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	511,2

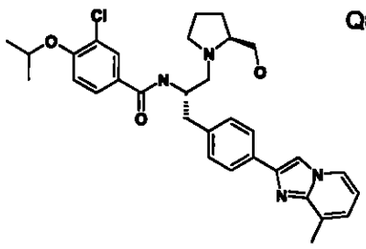
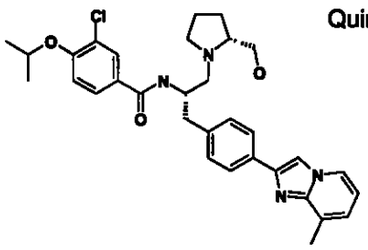
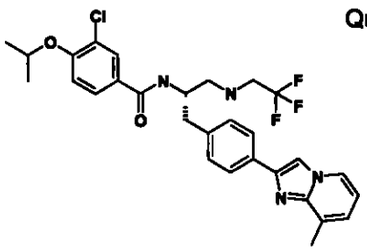
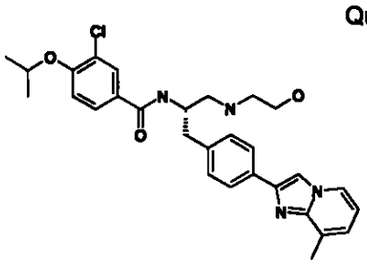
	3-ciano-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxi-1-metiletil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	527,4
	3-ciano-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	513,4
	3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	487,2

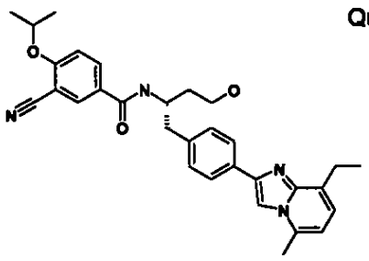
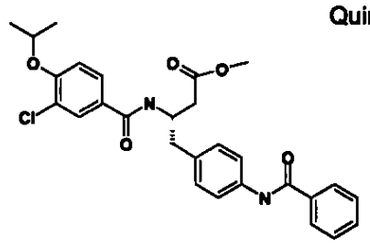
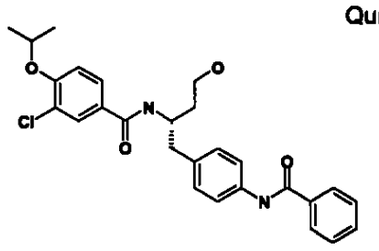
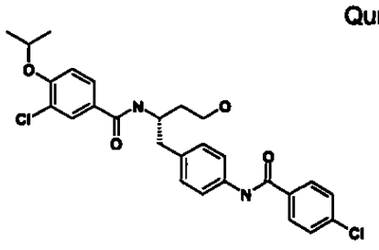
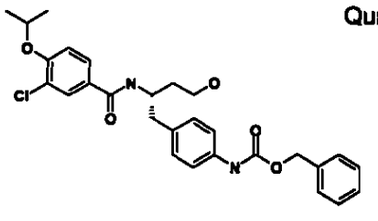
	3-ciano-*N*-[(1*S*)-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-(2-hidroxietil)-1*H*-imidazol-4-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	519,4
	*N*-[(1*S*)-1-({4-[1-[2-(acetilamino)etil]-2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-imidazol-4-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	560,4
	3-ciano-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-{8-[(1*R*)-1-hidroxietil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il}fenil)metil]propil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	513,4
	3-ciano-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-{8-[(1*S*)-1-hidroxietil]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il}fenil)metil]propil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	513,4

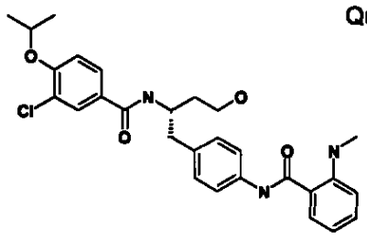
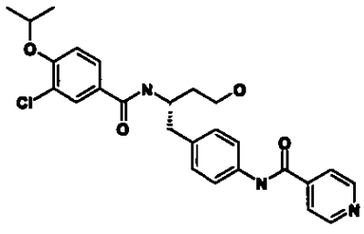
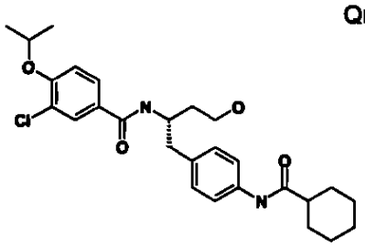
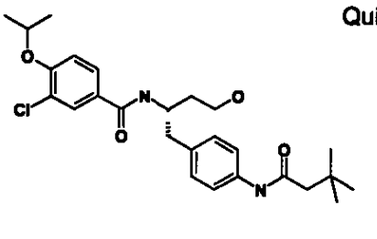
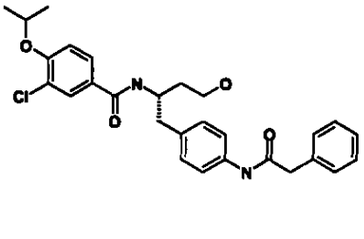
	3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxipropil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	536,2
	*N*-((1*S*)-1-{[4-(8-bromoimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	556,2
	3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridina-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	512,4
	3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxi-2-metilpropil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	550,4

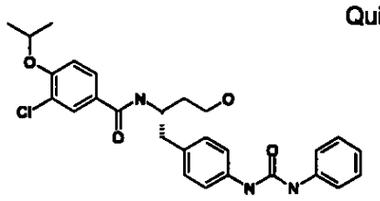
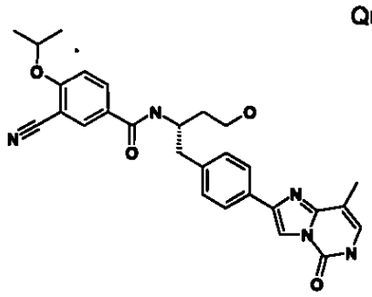
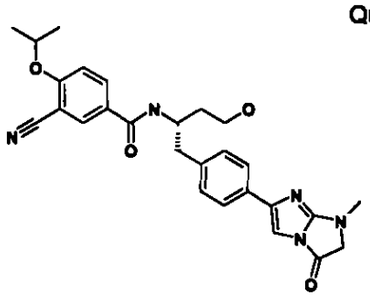
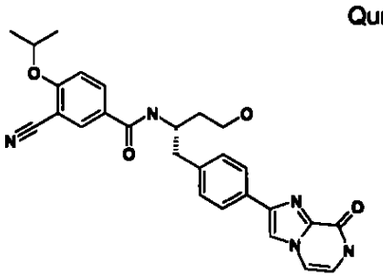
	*N*-[(1*R*)-4-Amino-1-({4-[8-(1-hidroxietil) imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metil)-4-oxobutil]-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	549,2
	*N*-[(1*R*)-4-amino-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil} metil)-4-oxobutil]-3-ciano-4-[(1-metiletil) oxi]benzamida	540,6
	3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[4-(3-fluor-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil] metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi] benzamida	510,2
	3-ciano-*N*-((1*S*)-1-{[4-(3-fluor-8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)feni] metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil) oxibenzamida	501,2

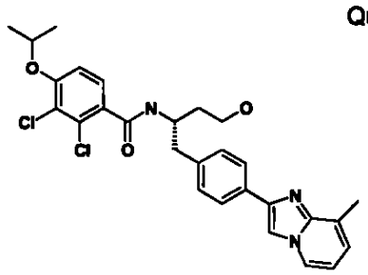
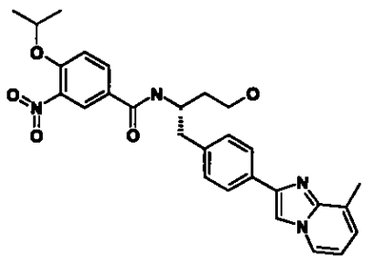
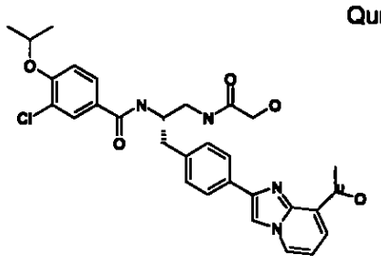
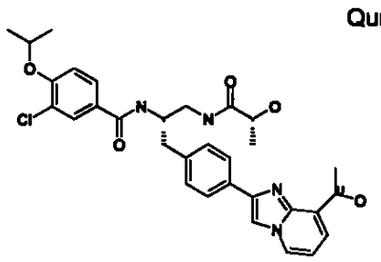
	3-cloro-*N*-((1*S*)-2-hidroxi-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	478,2
Quiral 	3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]-*N*-[(1*S*)-2-[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-il)fenil]-1-(4-morfolinilmetil)etil]benzamida	547,2
Quiral 	3-cloro-*N*-((1*S*)-2-(4-hidroxil-1-piperidinil)-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	561,2
Quiral 	3-cloro-*N*-((1*S*)-2-(3-hidroxi-1-pirrolidinil)-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	547,2

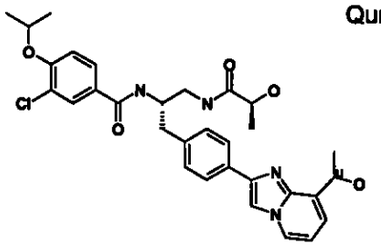
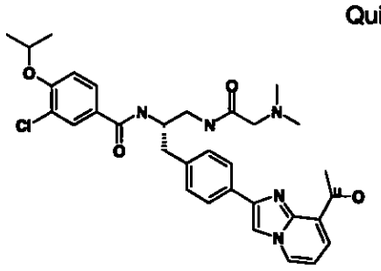
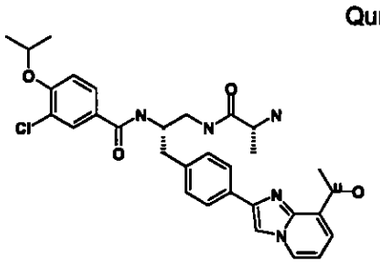
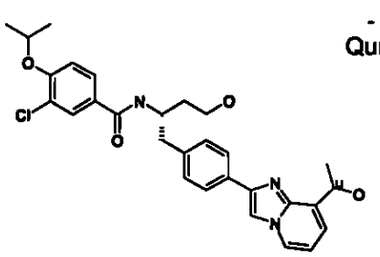
 Quiral	3-cloro-*N*-((1*S*)-2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	561,2
 Quiral	3-cloro-*N*-((1*S*)-2-[(2*R*)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	561,2
 Quiral	3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]-*N*-((1*S*)-2-[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridina-2-il)fenil]-1-{[(2,2,2-trifluoretil)amino]metil}etil)benzamida	559,2
 Quiral	3-cloro-*N*-((1*S*)-2-[(2-hidroxietil)amino]-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	521,2

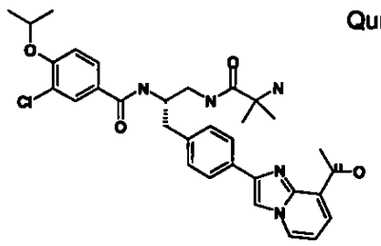
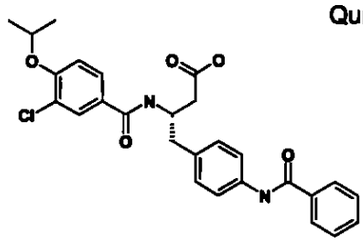
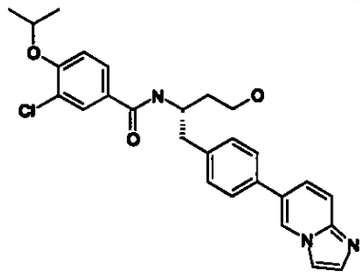
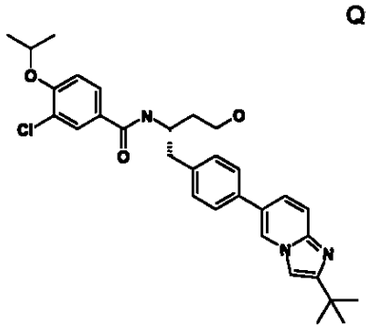
Quiral 	3-ciano-*N*-((1*S*)-1-{[4-(8-etil-5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	511,2
Quiral 	(3*S*)-3-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-{4-[(fenilcarbonil)amino]fenil}butanato de metilo	509
Quiral 	3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[(fenilcarbonil)amino]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	481
Quiral 	3-cloro-*N*-{(1*S*)-1-[(4-{[(4-clorofenil)carbonil]amino}fenil)metil]-3-hidroxipropil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	515
Quiral 	(4-{(2*S*)-2-[({3-Cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)carbamato de fenilmetilo	511

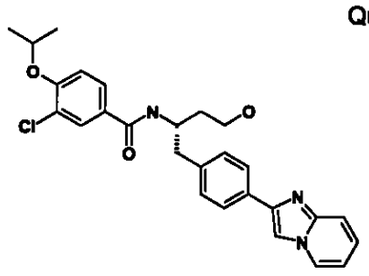
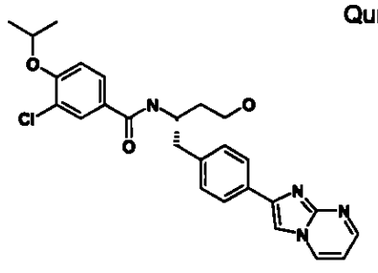
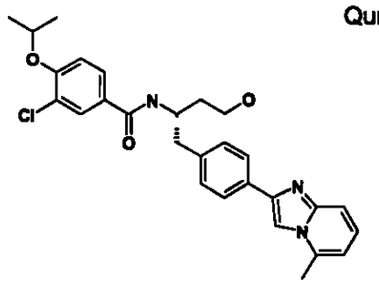
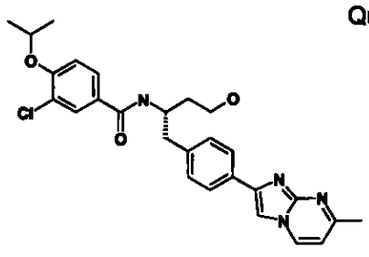
Quiral 	3-cloro-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-({[2-(metilamino)fenil]carbonil}amino)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	510
Quiral 	*N*-(4-{(2*S*)-2-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil}fenil)-4-piridinacarboxamida	482
Quiral 	3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({4-[(ciclohexilcarbonil)amino]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	487
Quiral 	3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({4-[(3,3-dimetilbutanoil)amino]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	475
Quiral 	3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[(fenilacetil)amino]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	495

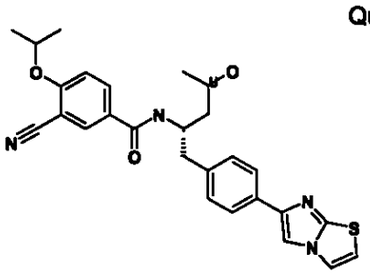
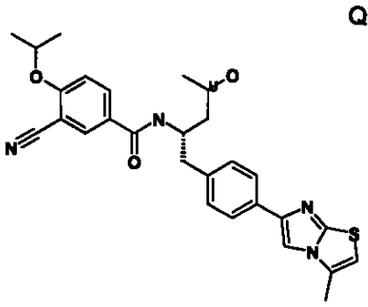
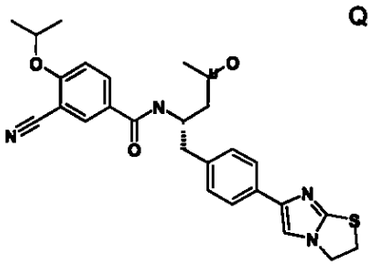
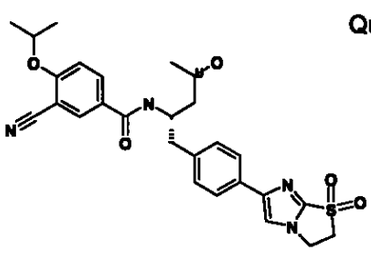
Quiral 	3-cloro-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-{[(fenilamin)carbonil]amino}fenil)metil]propil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	496
Quiral 	3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-metil-5-oxo-5,6-dihidroimidazo[1,2-*c*]pirimidin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	500
Quiral 	3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(1-metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazol-6-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	488
Quiral 	3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-oxo-7,8-dihidroimidazo[1,2-*a*]pirazin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi] benzamida	486

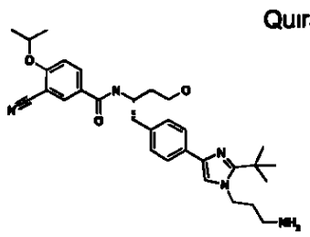
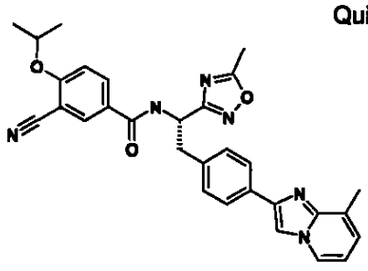
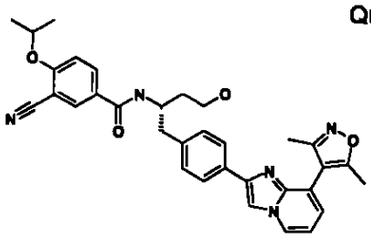
Quiral 	2,3-dicloro-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	526
Quiral 	*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]-3-nitrobenzamida	503
Quiral 	3-cloro-*N*-[(1*S*)-2-[(hidroxiacetil)amino]-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	565
Quiral 	3-cloro-*N*-[(1*S*)-2-{4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}-1-({[(2*R*)-2-hidroxipropanoil]amino}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	579

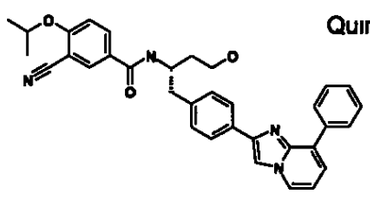
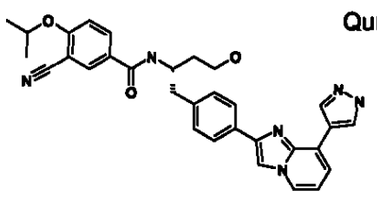
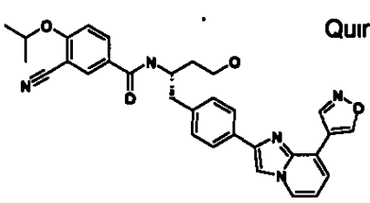
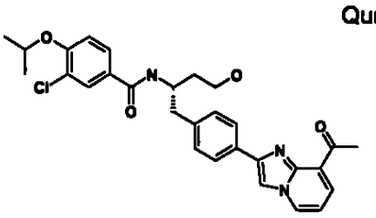
 Quiral	3-cloro-*N*-[(1*S*)-2-{4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}-1-({[(2*S*)-2-hidroxipropanoil]amino}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	579
 Quiral	3-cloro-*N*-[(1*S*)-2-[(*N*,*N*-dimetilglicil)amino]-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridina-2-il]fenil}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	592
 Quiral	*N*-[(1*S*)-2-(D-alanilamino)-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridina-2-il]fenil}metil)etil]-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	578
 Quiral	3-cloro-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1-hidroxietil)imidazo[1,2-a]piridina-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	522

 Quiral	3-cloro-*N*-((1*S*)-2-{4-[8-(1-hidroxietil) imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}-1-{[(2-metilalanil)amino]metil} etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	592
 Quiral	ácido (3*S*)-3-[({3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi] fenil}carbonil)amino]-4-{4-(fenilcarbonil)amino] fenil} butanoico	495
 Quiral	3-cloro-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-imidazo[1,2-*a*]piridin-6-ilfenil)metil]propil}-4-[(1-metiletil)oxi] benzamida	477,8
 Quiral	3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil) imidazo[1,2-*a*]piridin-6-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	534,2

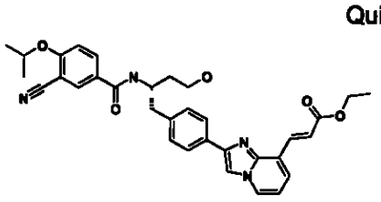
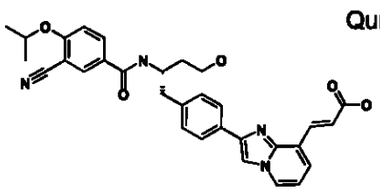
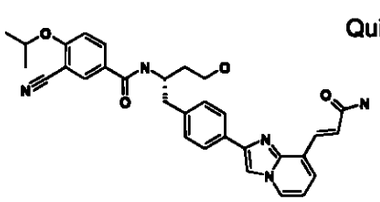
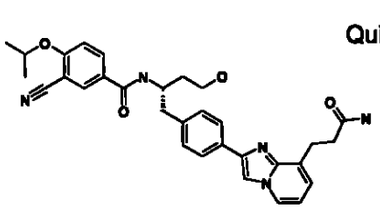
Quiral 	3-cloro-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-imidazo[1,2-*a*]piridin-2-ilfenil)metil]propil}-4-[(1-metiletil)oxi] benzamida	478,2
Quiral 	3-cloro-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-imidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-ilfenil)metil]propil}-4-[(1-metiletil)oxi] benzamida	479,2
Quiral 	3-cloro-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(5-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi] benzamida	492,2
Quiral 	3-cloro-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(7-metilimidazo[1,2-*a*]pirimidin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi] benzamida	494,2

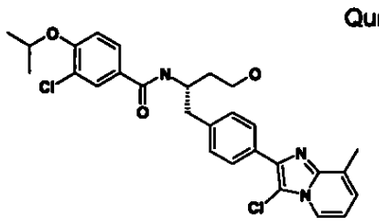
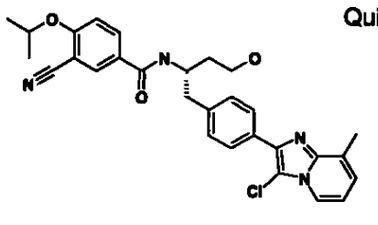
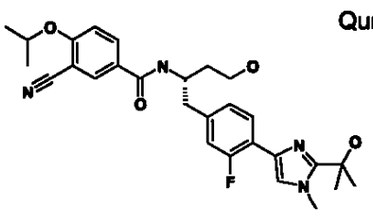
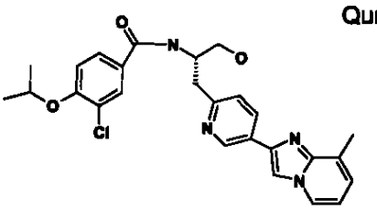
Quiral 	3-ciano-*N*-{(1*S*)-3-hidroxi-1-[(4-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-ilfenil)metil]butil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	489,0
Quiral 	3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(3-metilimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il)fenil]metil}butil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	503,2
Quiral 	3-ciano-*N*-((1*S*)-1-{[4-(2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il)fenil]metil}-3-hidroxibutil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	491,2
Quiral 	3-ciano-*N*-((1*S*)-1-{[4-(1,1-dioxido-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]tiazol-6-il)fenil]metil}-3-hidroxibutil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	523,2

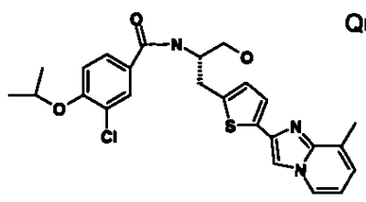
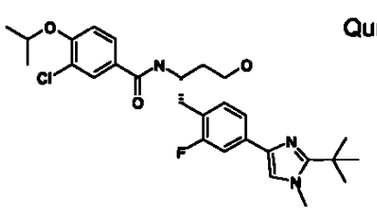
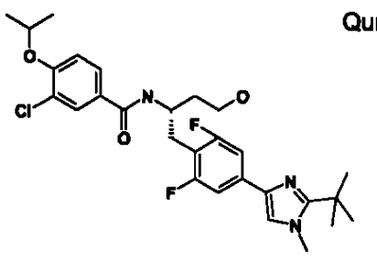
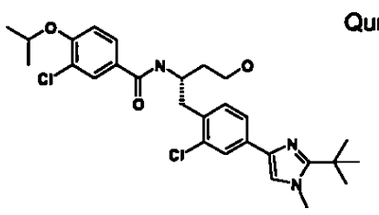
Quiral 	*N*-[(1*S*)-1-({4-[1-(3-aminopropil)-2-(1,1-dimetiletil)-1*H*-imidazol-4-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	532,4
Quiral 	3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]-*N*-[(1*S*)-2-[4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]-1-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)etil]benzamida	521,4
Quiral 	3-ciano-*N*-[(1*S*)-1-({4-[8-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	564,2

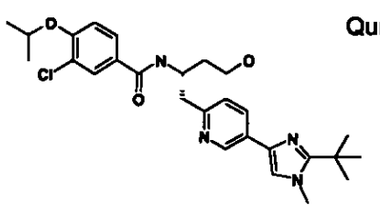
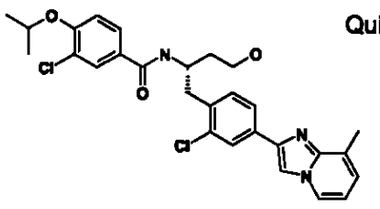
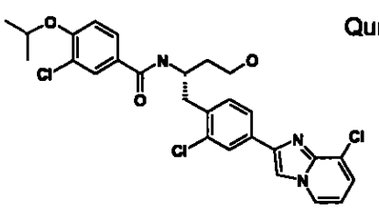
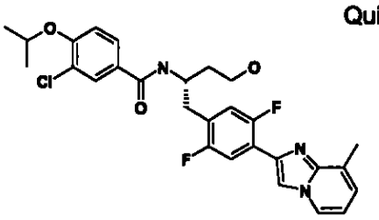
 Quiral	3-ciano-*N*-((1*S*)-3-hidroxi-1-{[4-(8-fenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metil}propil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	545,4
 Quiral	3-ciano-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(1*H*-pirazol-4-il)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	535,4
 Quiral	3-ciano-*N*-[(1*S*)-3-hidroxi-1-({4-[8-(4-isoxazolil)imidazo[1,2-a]piridin-2-il]fenil}metil)propil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	536,2
 Quiral	*N*-((1*S*)-1-{[4-(8-acetilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	520,2

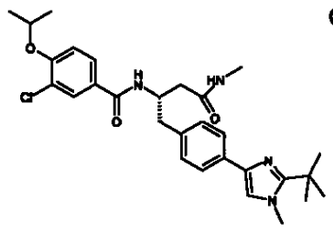
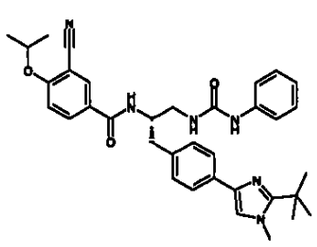
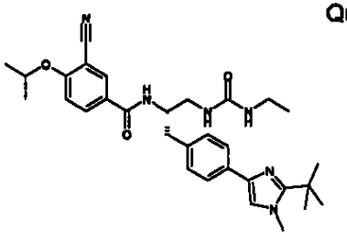
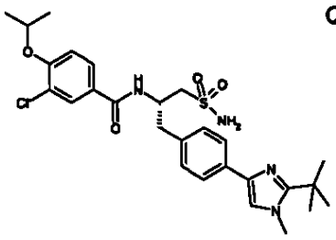
411

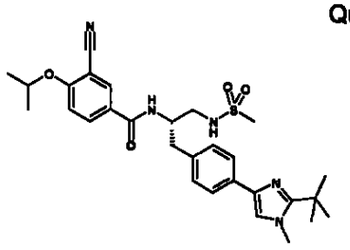
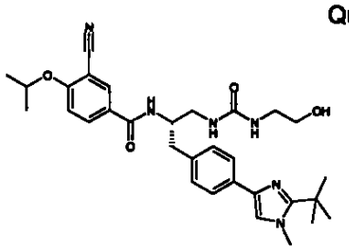
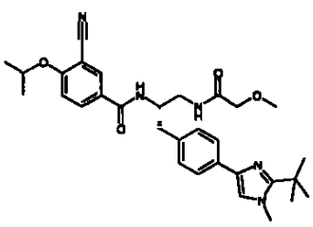
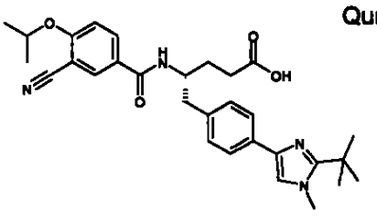
 Quiral	(2*E*)-3-[2-(4-{(2*S*)-2-[({3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil) amino]-4-hidroxibutil}fenil) imidazo [1,2-a]piridin-8-il]-2-propenoato de etilo	567,6
 Quiral	Ácido (2*E*)-3-[2-(4-{(2*S*)-2-[({3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-4-hidroxibutil} fenil)imidazo[1,2-*a*]piridin-8-il]-2-propenoico	539,4
 Quiral	*N*-{(1*S*)-1-[(4-{8-[(1*E*)-3-amino-3-oxo-1-propen-1-il]imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il}fenil)metil]-3-hidroxipropil}-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	538,4
 Quiral	*N*-[(1*S*)-1-({4-[8-(3-amino-3-oxopropil)imidazo[1,2-*a*]piridin-2-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	540,4

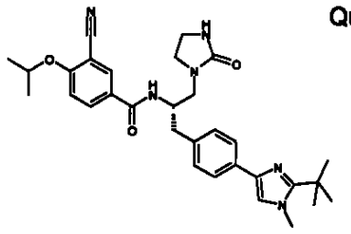
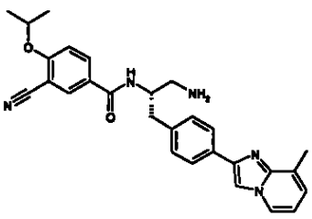
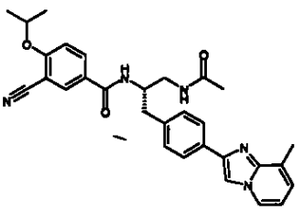
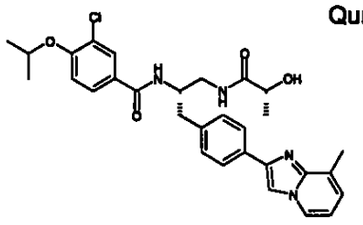
Quiral 	3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[4-(3-cloro-8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	526,2
Quiral 	*N*-((1*S*)-1-{[4-(3-cloro-8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	517,2
Quiral 	3-ciano-*N*-[(1*S*)-1-({3-fluor-4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	509,2
Quiral 	3-cloro-*N*-((1*S*)-2-hidroxi-1-{[5-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-piridinil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	479

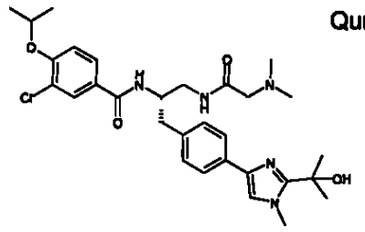
 Quiral	3-cloro-*N*-((1*S*)-2-hidroxi-1-{[5-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)-2-tienil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	484
 Quiral	3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-il]-2-fluorfenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	516
 Quiral	3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-il]-2,6-difluorfenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	534
 Quiral	3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({2-cloro-4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-il]fenil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	532

 Quiral	3-cloro-*N*-[(1*S*)-1-({5-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1*H*-imidazol-4-il]-2-piridinil}metil)-3-hidroxipropil]-4-[(1-metiletil)oxi] benzamida	499
 Quiral	3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[2-cloro-4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	526
 Quiral	3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[2-cloro-4-(8-cloroimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	546
 Quiral	3-cloro-*N*-((1*S*)-1-{[2,5-difluor-4-(8-metilimidazo[1,2-*a*]piridin-2-il)fenil]metil}-3-hidroxipropil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	528

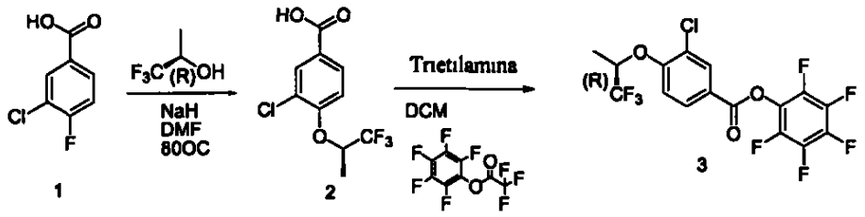
Quiral 	3-cloro-N-[(1S)-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}metil)-3-(metilamino)-3-oxopropil]-4-[(1-metiletil)oxi] benzamida	525,4
Quiral 	3-ciano-N-[(1S)-2-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-({[(fenilamino) carbonil]amino}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	593,2
Quiral 	3-ciano-N-[(1S)-2-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-({[(etilamino) carbonil]amino}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	545,2
Quiral 	N-[(1S)-2-(aminosulfonil)-1-({4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}metil)etil]-3-cloro-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	548,2

Quiral 	3-ciano-N-((1S)-2-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-{[(metilsulfonil)amino]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	552,4
Quiral 	3-ciano-N-{(1S)-2-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-[({[(2-hidroxietil)amino]carbonil}amino)metil]etil}-4-[(1-metiletil)oxy]benzamida	561,2
Quiral 	N-[(S)-1-[4-(2-terc-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-benzil]-2-(2-metoxi-etanoilamino)-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	546,2
Quiral 	Ácido 4R)-4-[({3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]fenil}carbonil)amino]-5-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}pentanoico	517,4

 Quiral	3-ciano-N-{(1S)-2-{4-[2-(1,1-dimetiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]fenil}-1-[(2-oxo-1-imidazolidinil)metil]etil}-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	543,4
 Quiral	N-((1S)-2-amino-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	468,2
 Quiral	N-((1S)-2-(acetilamino)-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-3-ciano-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	510,4
 Quiral	3-cloro-N-((1S)-2-{[(2R)-2-hidroxipropanoil]amino}-1-{[4-(8-metilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)fenil]metil}etil)-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	549,2

 Quiral	3-cloro-N-[(1S)-2-[(N,N-dimetilglicil)amino]-1-({4-[2-(1-hidroxi-1-metiletil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]phenil}metil)etil]-4-[(1-metiletil)oxi]benzamida	570,4

Ejemplo 67



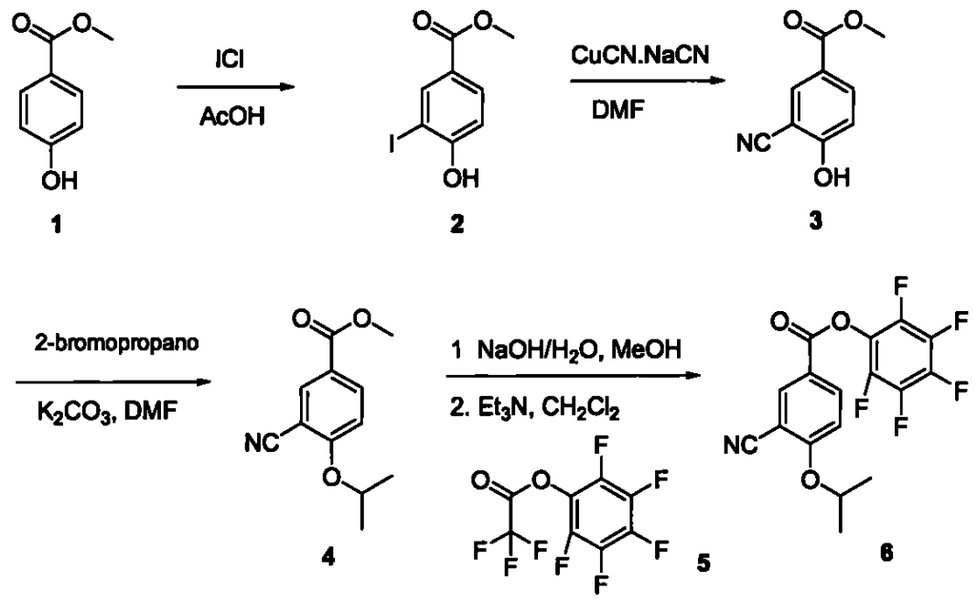
(50% de rendimiento, dos pasos)

[00435] A una solución a 0°C del compuesto **1** (10,7 g, 61,37 mmol), (*R*)-1,1,1-trifluorpropanol (3,5 g, 30,68 mmol) en dimetilformamida (200 ml) se añadió hidruro de sodio (3,7g, 92,05 mmol) de forma dosificada durante 5 minutos. Después de 10 minutos, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción mientras que se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante la noche. La reacción fue supervisada por CL/EM. Una vez que la reacción se había realizado se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con HCl (0,5N, 200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). La capa orgánica

se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró en vacío originando el compuesto 2 sin purificar (8,2 g) que se utilizó directamente en la siguiente fase sin mayor purificación.

[00436] A una solución sin purificar a 0°C del compuesto **2** (4,1 g, 15,34 mmol), trietilamina (6,4 ml, 46,02 mmol) en dicoloromethano (200 ml) se le añadió pentafluorfenil trifluoracetato (6,35 ml, 36,82 mmol) vía inyección durante 3 minutos. Después de 5 minutos se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción mientras que se calentaba a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se concentró en vacío. El residuo resultante se purificó con cromatografía tipo "flash" (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo = 1:0, 50:1) para originar el compuesto **3** (3,5 g, 50% de rendimiento).

Ejemplo 68



420

[00437] 4-hidroxi-3-yodobenzoato de metilo **2**: Se disolvió 4-hidroxibenzoato de metilo (35,5g, 0,233 mol) en 200 ml de ácido acético, y la mezcla agitada se calentó hasta 65°C. Una solución de ICl (37,8 g, 0,233 mol) en 50 ml de AcOH se añadió por goteo durante 40 min. La mezcla se agitó a 65°C durante 5 h y luego se agitó 16 h adicionales a temperatura ambiente. El producto precipitado se separó mediante filtración, se lavó con agua y se secó al vacío para originar 27,5 g (99% de pureza por CLMS y HNMR) del producto deseado. Los licores madre se evaporaron y el residuo resultante se lavó con agua y se secó al vacío para originar otros 31 g (95% de pureza por CLMS y NMR) del producto deseado. El rendimiento combinado del metil 4-hidroxi-3-yodobenzoato fue de 58,5 g (90,3% de rendimiento). CLMS m/z = .

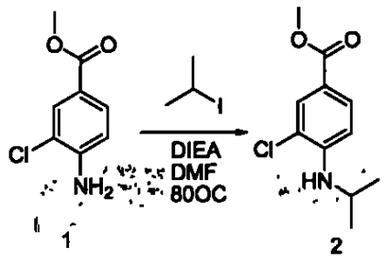
[00438] 3-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo **3**: Se trataron 28 g (0,1 mol) de metil 4-hidroxi-3-iodobenzoato **2** disuelto en 100 ml de DMF con 9,92 g (0,11 mol) de CuCN y 0,49 g (0,11 mol) de NaCN. El sistema se enjuagó con nitrógeno y después se calentó la mezcla hasta 105 °C y se agitó durante 18 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se retiraron los precipitados por medio de filtración y se lavó con EtOAc. Los orgánicos combinados se diluyeron con 200 ml de agua y luego se extrajeron con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta secarlas. Después de secarse mediante vacío, los 18 g resultantes (100% de rendimiento) de **3** se caracterizaron por CLMS y HNMR.

[00439] 3-ciano-4-isopropoxibenzoato de metilo **4**: Se disolvió 3-ciano-4-hidroxibenzoato de metilo **3** (18 g, 0,1 mol) en 100 ml

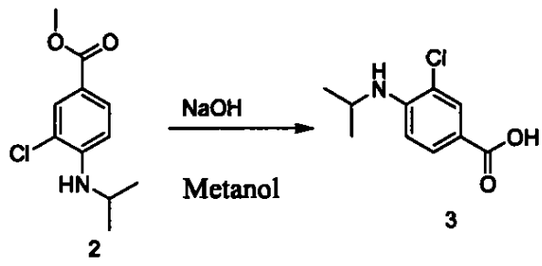
de DMF y se trató con 14,2 ml (0,15 mol) de 2-bromopropano y 41,9 g (0,3 mol) de potasio carbonato anhidro. El sistema se enjuagó con nitrógeno y la mezcla se calentó hasta 90°C y se agitó durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 200 ml de agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y evaporaron hasta secarlas para originar 20,5 g (99% de rendimiento) de **4** como un aceite que se caracterizó por CLMS y HNMR.

[00440] 3-ciano-4-isopropoxibenzoato de perfluorfenilo **6**: Se disolvieron 20,5 g (0,093 mol) de 3-ciano-4-isopropoxibenzoato de metilo **4** en 200 ml de una mezcla 6:4 de metanol y agua. A esto se le añadieron 5,61 g (0,14 mol) de NaOH y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se filtró entonces mediante un tapón de gel de sílice y los solventes se retiraron mediante vacío. El sólido resultante se redisolvió en 200 ml de CH_2Cl_2 y se trató con 19,3 ml (0,11 mol) de 2,2,2-trifluoracetato de perfluorfenilo **5** y 19,5 ml (0,14 mol) de trietilamina. Después de la agitación durante la noche se filtró la solución y se enjuagaron todos los sólidos con CH_2Cl_2. Las mezclas orgánicas combinadas se pasaron por una corta columna de gel de sílice y luego se evaporaron hasta secarlas para originar 29 g (83,5% de rendimiento) de **6** que se caracterizó por CLMS y HNMR.

Ejemplo 69



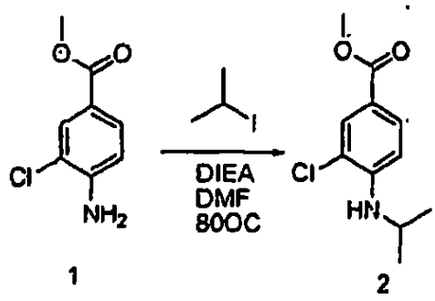
[00441] A una solución del compuesto **1** (200 mg, 1,077 mmol) y 2-yodopropano, (322 µl, 3,23 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió DIEA (750 µl, 4,31 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante la noche. La reacción fue supervisada por CL/EM. Una vez que la reacción se había realizado se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con HCl (0,5N, 30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y secó en alto vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa (utilizando una mezcla de acetonitrilo y agua) para originar el compuesto **2** (50 mg, 20%).



[00442] A una solución del compuesto **2** (50 mg, 0,22 mmol), en MEOH (1,0 ml) se le añadió NaOH en agua (1,0M, 330 µl, 0,330 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción fue supervisada por CL/EM. La mezcla de reacción se enfrió con HCl (0,5N, 5 ml) y se extrajo

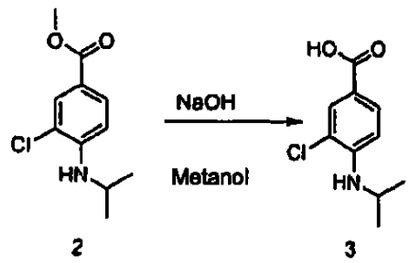
con acetato de etilo (10 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para originar **2** (45 mg). LRMS (M-H^+) *m/z* 212.0

Ejemplo 70



1 2

[00443] A una solución del compuesto **1** (200 mg, 1.077 mmol) y 2-yodopropano (322 uL, 323 mmol) en DMF (10 mL) se le agregó DIEA (750 uL, 4.31 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agito durante la noche. La reacción fue monitoreada por LC/MS. Después que la reacción estaba hecha, fue enfriada hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue neutralizada con HCl (0.5N, 30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 3). La copa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio y concentrada y secada bajo alto vacío. El residuo resultante fue purificado mediante cromatografía de fase inversa usando una mezcla de acetonitrilo y agua para dar el compuesto **2** (50 mg, 20%).

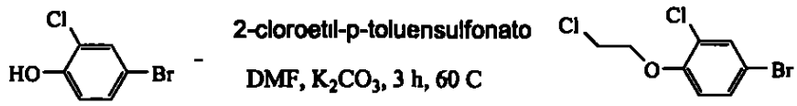


2 3

A una solución del compuesto **2** (50mg, 0,22 mmol) en MEOH (1.0 mL) se le agrego NaOH en agua (1.0M, 330 uL, 0.330 mmol). La mezcla

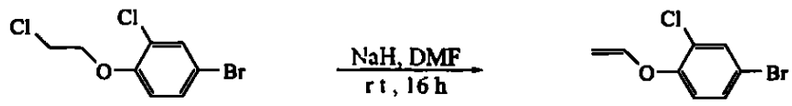
de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción fue monitoreada por LC/MS. La mezcla de reacción fue neutralizada con HCl (0.5N, 5 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10mL x 3). La copa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio, y concentrada para dar **2** (45mg). LRMS ($M-H^+$) *m/z* 212.0

Ejemplo 71



Compuesto 1

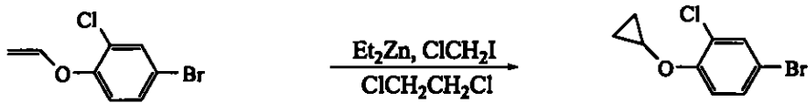
[00444] Se disolvió 4-bromo-2-clorofenol (5,04 g, 24,3 mmol) en DMF (30 ml) y se añadió K_2CO_3 (10,10 g, 72,9 mmol), seguido de 2-cloroetil-*p*-toluensulfonato (4,86 ml, 26,7 mmol). La mezcla resultante se calentó hasta 60°C durante 3 horas y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (350 ml) y se lavó con agua (5 x 150 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró en un aceite viscoso que se solidificó en un sólido blanco en alto vacío. Se caracterizó el compuesto **1** (6,46 g, 24,1 mmol, rendimiento cuantitativo) utilizando ^1H RMN y se utilizó en la siguiente fase sin mayor purificación.



Compuesto 1 Compuesto 2

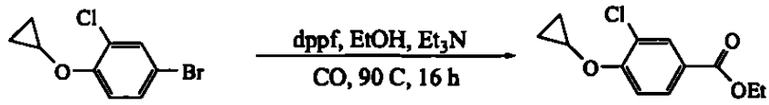
[00445] Se disolvió en compuesto **1** (6,46 g, 24,1 mmol) en DMF (30 ml) y se añadió hidruro de sodio (1,94 g de 60% de dispersión en aceite mineral, 48,6 mmol). La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó en agua (100 ml) y EtOAc (350 ml). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua (4 x 150 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró en un sólido blanco. Se secó el compuesto **2** (5,56 g, 24,0 mmol, rendimiento cuantitativo) en alto vacío y se caracterizó utilizando ^1H RMN. Se utilizó en el siguiente paso sin mayor purificación.



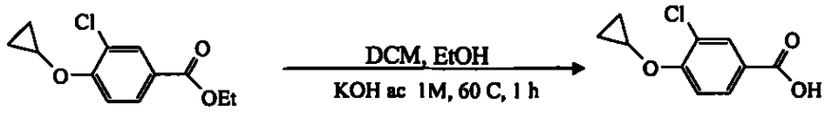
Compuesto 2 Compuesto 3

[00446] El compuesto **2** (5,56 g, 24,0 mmol) se combinó con cloroyodometano (5,59 ml, 76,8 mmol) y se disolvió en 1,2-dicloroetano (35 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La solución se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo y se añadió dietilzinc (38,4 ml, 1,0M en hexanos, 38,4 mmol) durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se enfrió hasta 0°C con un baño de hielo, y se añadió NH_4Cl saturado acuoso (150 ml), seguido de NH_4OH concentrado acuoso (25 ml) y EtOAc (200 ml). Se separaron las capas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc adicional (2 x 100 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en un aceite sin purificar que se purificó utilizando gel de sílice (100% hexanos). El compuesto **3** (1,76 g, 7,2 mmol, 30% de rendimiento) era un aceite incoloro que se caracterizó utilizando ^1H RMN.



Compuesto 3 Compuesto 4

[00447] En un reactor de alta presión se disolvió el compuesto **3** (1,76 g, 7,2 mmol) en EtOH (40 ml). Se añadió trietilamina (5,0 ml 35,8 mmol), seguido de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) (188 mg, 0,36 mmol). El recipiente de reacción se presurizó con monóxido de carbón (100 psi), se evacuó y se represurizó con monóxido de carbono (100 psi). El recipiente se evacuó y luego se presurizó de nuevo con monóxido de carbono (350 psi). La reacción se calentó hasta 90°C y se agitó durante 16 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se despresurizó y se filtró con Celite. Se evaporaron los solventes y el residuo restante se dividió entre diclorometano (150 ml) y 1M $KHSO_4$ acuoso (75 ml) adicional. Se separaron las capas y se extrajo la fase orgánica con 1M de $KHSO_4$ acuoso (1 x 75 ml) adicional. Se secó la fase orgánica (Na_2SO_4) y se concentró en un aceite que se purificó utilizando gel de sílice (EtOAc/Hexanos), originando el compuesto **4** (648 mg, 2,70 mmol, 38% de rendimiento) como un sólido blanco, caracterizado utilizando ^1H RMN.

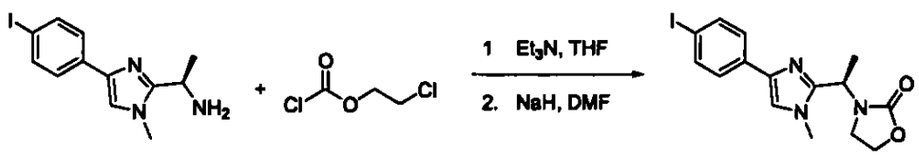


compuesto 4 compuesto 5

[00448] A una solución del compuesto **4** (648 mg, 2,70 mmol) en diclorometano (3 ml) y EtOH (15 ml) se añadió 1M de KOH acuoso

(7 ml, 7 mmol). La mezcla gaseosa resultante se calentó hasta 60°C durante 1 h. El diclorometano y el EtOH se evaporaron a presión reducida, y la solución acuosa restante se acidificó utilizando HCl concentrado. El precipitado resultante se filtró. El sólido filtrado, blanco fue el compuesto puro **5** (506 mg, 2,39 mmol, 88% de rendimiento), caracterizado utilizando CL/EM (LRMS (M-H) 211,1 *m/z*).

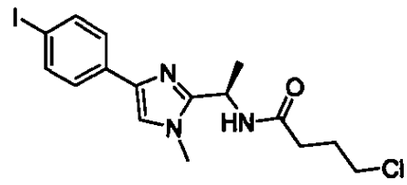
Ejemplo 72



[00449] A una solución de amina (580 mg, 1,7 mmol) y trietilamina (449 µl, 3,4 mmol, 2 equivalentes) en THF (8,5 ml, 0,2M), se le añadió cloroformiato de cloroetilo (278 µl, 2,6 mmol, 1,5 equivalentes). La mezcla se agitó durante 30 min. a temperatura ambiente. Luego se diluyó en etilacetato y se lavó con 1N HCl y salmuera. Se secó la capa orgánica, se filtró y se concentró *en vacío* para originar un material sin purificar como un aceite amarillo (900 mg). A una solución del material sin purificar en DMF (10 ml), se añadió NaH (272 mg, 6,8 mmol, 4 equivalentes) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó en etilacetato (100 ml) y se lavó con salmuera (5 x 50 ml). Se secó la capa orgánica, se filtró y se concentró *en vacío* para originar un material sin purificar como un aceite. La purificación mediante cromatografía en columna (1:1 Etilacetato: Hexanos) originó 800 mg (24 %) del producto deseado. m/z (+1) = 398,0.

428

Ejemplo 73

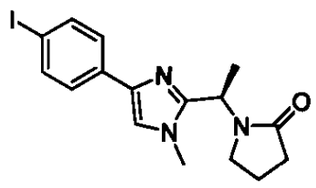


[00450] (R)-4-cloro-N-(1-(4-(4-iodofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)etil)butanamida. En un matraz de 100 ml de base redonda se añadió 1-(4-(4-iodofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de (R)-bencilo (1,50 g, 3,27 mmol, 1,0 equiv), CH_3CN (20 ml), y TMSI (900 µL, 6,3 mmol, 1,9 equiv). La mezcla de reacción se selló y se agitó durante 2 horas. Luego se añadió metanol (40 ml) en el matraz y la mezcla se concentró, se disolvió en EtOAc (100 ml), y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (35-60% CH_3CN/CH_2Cl_2, luego 20% de MeOH/ CH_2Cl_2) para conseguir 950 mg (90%) de la amina primaria deseada como un aceite (M+H (m/z) = 328).

A esta amina se añadió CH_2Cl_2 (20 ml) y piridina (260 µL, 1,1 equivalentes), seguido de cloruro de 4-clorobutirilo (344 µL, 1,05 equiv) por goteo. La reacción se agitó durante 15 minutos, seguido de la agregación de EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en DCM y se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (5-35% CH_3CN/CH_2Cl_2) para generar 747 mg (60%) de (R)-4-cloro-N-(1-(4-(4-iodofenil)-1-metil-1H-

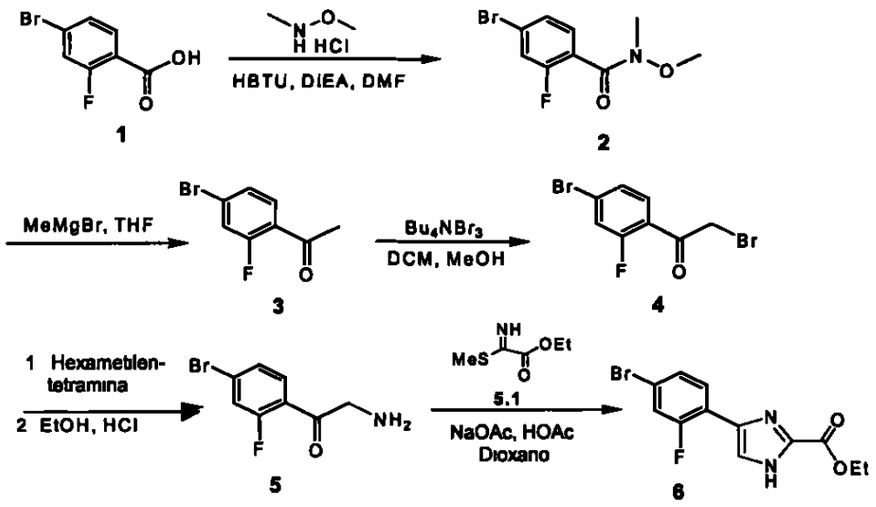
imidazol-2-il)etil)butanamida como un sólido blanco "sucio" (M+H (m/z) = 432).

Ejemplo 74



[00451] (R)-1-(1-(4-(4-yodofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-yl) etil)pirrolidin-2-ona. En un frasco de 20 dracmas se añadió (R)-4-cloro-N-(1-(4-(4-iodofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)etil)butanamida y THF (10 ml). El frasco se enfrió luego hasta 0°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió potasio t-butóxido (214 mg, 1,91 mmol). La reacción se agitó durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se añadió EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió luego en DCM y se purificó mediante cromatografía con gel de sílice (5-50% CH_3CN/CH_2Cl_2) para obtener 593 mg (86%) de (R)-1-(1-(4-(4-iodofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)etil)pirrolidin-2-ona como un sólido blanco (M+H (m/z) = 396).

Ejemplo 75



[00452] A una solución de **1** (10 g, 45,7 mmol) en DMF (150 ml) se añadió HBTU (26 g, 68,5 mmol), dimetilhidroxilamina sal de HCl (5,35 g, 54,8 mmol) y DIEA (9,6 ml, 55,0 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 2 h, la mezcla se dejó calentar hasta alcanzar la temperatura ambiente. La agitación continuó durante 2 días. La mezcla de reacción se dividió entre EtOAc (500 ml) y H_2O (200 ml). La capa orgánica se lavó con NaOH (2N, 200 ml), HCl (2N, 200 ml), H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para originar **2** (9,6 g), que se utilizó sin mayor purificación. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 262,0.

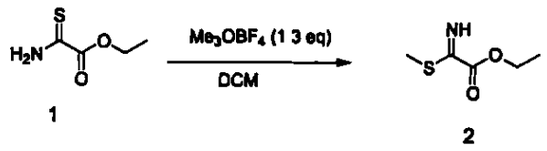
[00453] A una solución de **2** (9,6 g, ~36,8 mmol) en Et_2O (100 ml) se añadió MeMgBr (3M en Et_2O, 27 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante 4 h mientras se dejaba calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió con NH_4Cl saturado (100 ml). La capa orgánica se lavó con H_2O, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró para originar **3** (7 g, 71% a partir de **1**), que se caracterizó por RMN.

[00454] A una solución de **3** (6,5 g, 30 mmol) en DCM (200 ml) y MeOH (100 ml) se le añadió tribromuro de tetrabutilamonio (14,5 g, 30 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 14 horas. La mezcla se concentró y se secó por alto vacío, dando como resultado **5** (caracterizado por RMN), que se usó en el siguiente paso sin más purificación.

[00455] A una solución de **4** (5 g, ~ 16,9 mmol) en DCM (50 ml) se le añadió hexametilenetetramina (2,6 g, 18,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El compuesto se diluyó con DCM (500 ml). El precipitado se recogió, se limpió con DCM (500 ml x 2) y se secó por alto vacío. Al residuo resultante se le añadió EtOH (60 ml) y HCl concentrado (30 ml). La reacción se agitó durante 2 horas. El compuesto se concentró y se secó dando como resultado **5**, que se usó sin más purificación. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 231,9.

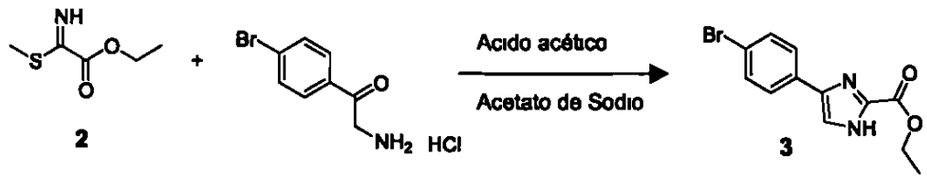
[00456] A una solución de **5** sin purificar (~16,9 mmol) en dioxano (50 ml) se le añadió NaOAc (6,93 g, 84,5 mmol), HOAc (4,8 ml, 84,5 mmol), y **5.1.** (5,93 g, 84,5 mmol). 1 hora después, se calentó la reacción hasta 80°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc (500 ml) y $NaHCO_3$ saturado (200 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (300 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo resultante se purificó en gel de sílice (hexano/EtOAc, 1:0, 1:2, 1:1, 0:1) para resultar en **6** (1,2 g, 23% de **4**). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 312,9.

Ejemplo 76



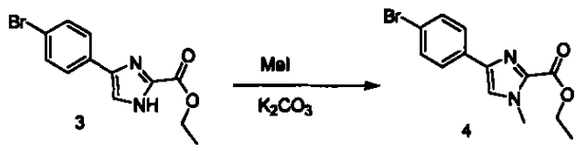
1 2

[00457] A una solución de tiooxamato de etilo (10,0 g, 75 mmol) en diclorometano (400 ml) se le añadió lentamente tetrafluorborato de trimetiloxonio (13,1 g, 89 mmol) a 0°C. Tras 10 minutos se quitó el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. El disolvente se retiró obteniendo como resultado 18 g de producto **2** en forma de sólido blanco, que se usó sin más purificación.



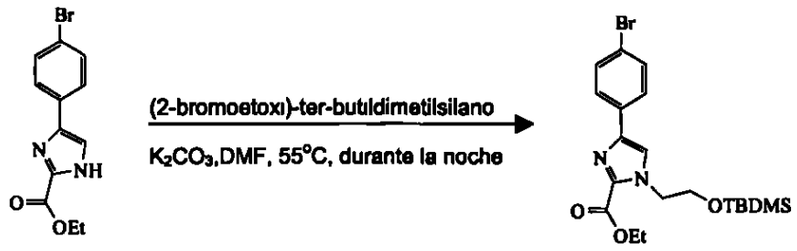
2 3

[00458] Un compuesto de clorhidrato de 2-amin-4'-bromoacetofenona (10,0 g, 40 mmol), acetato de sodio (16,4 g, 200 mmol), ácido acético (11,5 ml, 200 mmol) y compuesto **2** (19,2 g, 80 mmol) en dioxano (70 ml) se agitó a 65°C hasta que el TCL mostró que no quedaba compuesto **2** (unas 2 horas). La mezcla de reacción se neutralizó con cuidado con una solución de $NaHCO_3$ saturada y se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación con cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:Hexs 1:1) dio como resultado el producto **3** (9,11 g, 79 %) en forma de sólido blanco.



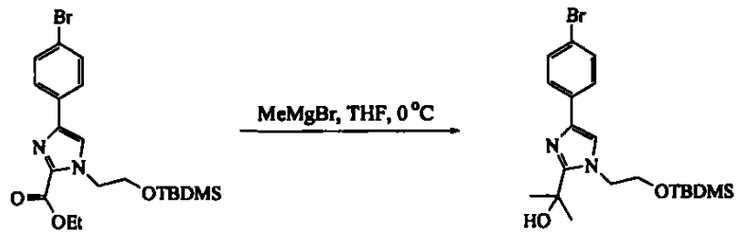
3 4

[00459] En un matraz de base redonda, se disolvió el producto **3** (2,00 g, 6,8 mmol) en DMF (20 ml), seguido por la adición de yodometano (5,1 ml, 10,1 mmol) y K_2CO_3 (1,4 g, 10,1 mmol). Se agitó el compuesto a 60°C durante 3 horas hasta que se completó por TLC. La solución se enfrió con salmuera, se extrajo 3 veces con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. La purificación a través de cromatografía en columna usando EtAc:Hex 1:1. dio como resultado 1,381 g (66% del rendimiento) de producto 4.



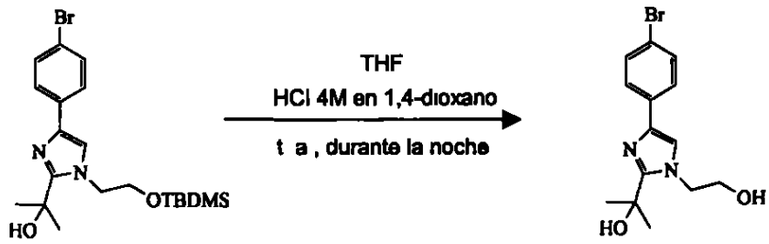
3 4

[00460] A una solución de compuesto **3** (3,174 g, 10,8 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió K_2CO_3 (4,478 g, 32,4 mmol) y (2-bromoetoxido)-terc-butildimetilsilano (2,780 ml, 13,0 mmol). El compuesto resultante se agitó a 55°C durante la noche. La solución se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4. Se eliminó el disolvente dando como resultado un aceite viscoso (4,805 g, 10,6 mmol, 98,4%), que se usó en el siguiente paso sin más purificación.



4 5

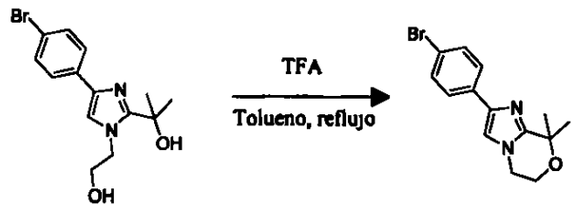
[00461] A una solución de compuesto **4** (2,174 g, 4,8 mmol) en THF anhidro (25 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio gota a gota (4,8 ml, 3 M en éter dietílico, 14,4 mmol) bajo nitrógeno a 0°C. La reacción se agitó durante 15 minutos a 0°C. La reacción se enfrió con cuidado con una solución de cloruro amónico saturado (5 ml) y agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en un aceite crudo. La purificación con cromatografía en columna ultrarrápida (15 % EtOAc/Hexanos) dio como resultado el producto deseado **5** (1,371 g, 65%) en forma de sólido blanco amorfo.



5 6

[00462] A una solución de compuesto **5** (1,371 g, 3,1 mmol) en THF (5 ml) se le añadió 35 ml de HCl (4 M en 1,4-dioxano). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los disolventes se eliminaron obteniendo como resultado

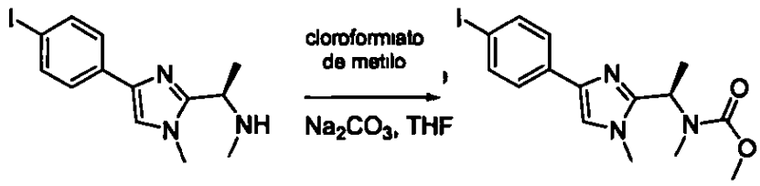
el producto **6** (1,0 g, 99%) en forma de sólido blanco.



6 **7**

[00463] Una mezcla de compuesto **6** (0,5 g, 1,54 mmol) y 1 ml de TFA en tolueno (60 ml) se mantuvo a reflujo durante toda la noche. El sólido **6** no se disolvió hasta aproximadamente el punto de ebullición del tolueno. El disolvente se eliminó. El residuo se diluyó con EtOAC, se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación con cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:Hexanos 1:1) dio como resultado el producto **7** (0,348 g, 74%) en forma de sólido blanco.

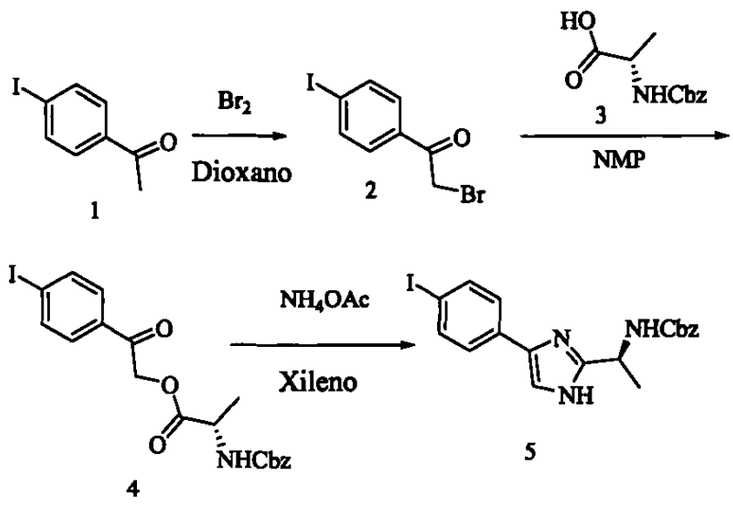
Ejemplo 77



[00464] 1-(4-(4-iodofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)etilo (metil)carbamato de (R)-metilo. A un matraz de base redonda de 250 ml se añadió (R)-1-(4-(4-iodofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)-N-metiletanamina (3,1 g, 9,1 mmol), cloroformiato de metilo (0,84 ml, 10,9 mmol), Na_2CO_3 (1,15 g, 10,9 mmol) y THF (100 ml). La reacción se agitó durante 2 horas y después se le añadió EtOAc (50 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró dando como resultado 1,50 g (41%) de 1-(4-

(4-yodofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)etilo(metil)carbamato de (*R*)-metilo en forma de sólido blanco sucio (M+H (m/z) = 400).

Ejemplo 78



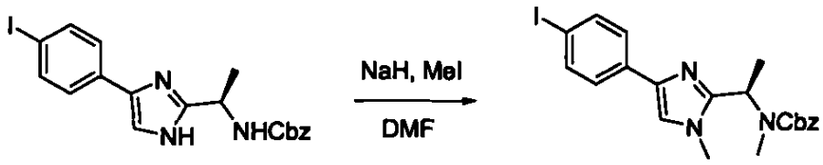
Ref: J. Med. Chem. 2001, *44*, 2990-3000

[00465] A una solución en agitación de *p*-yodoacetofenona **1** (30,0 g, 122 mmol) en dioxano (200 ml) sobre un baño de hielo se le añadió bromo gota a gota (6,56 ml, 128 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó por medio de CL/EM. Cuando finalizó este proceso (aproximadamente 1 hora), el disolvente se evaporó por medio de un rotavapor y el residuo se secó por vacío dando como resultado el sólido **2** (40 g, 100%).

[00466] (Basado en *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2990-3000) A una solución de Cbz-D-Ala-OH **3** (5,0 g, 22,4 mmol) en NMP (100 ml) se añadió carbonato de cesio (3,72 g, 11,4 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió **2** (7,60 g, 22,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente y se controló por CL/EM hasta formar **4**. La solución de reacción se diluyó con xileno (100 ml) y acetato de amonio (9,25 g, 120 mmol)

y luego se agitó a 120°C durante 4 horas. Se puede necesitar hasta 50eq más de acetato de amonio dependiendo del progreso de la reacción. La clave está en observar sólido en el matraz en todas las ocasiones. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml). La solución EtOAc se lavó con una solución de bicarbonato sódico saturado (200 ml) dos veces y se secó a través de sulfato de sodio. Luego se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (100 ml) y se agitó durante 1 hora dando como resultado un precipitado, y el sólido **5** (4,0 g) se filtró y se secó por vacío. La solución madre se concentró por rotavapor y el residuo se purificó por medio de Bio-tage dando como resultado **5** (Hexano: EtOAc = 1:1 a EtOAc 100%). Se combinaron los dos productos y se secaron por vacío dando como resultado **5** (5,8 g, 58%).

Ejemplo 79

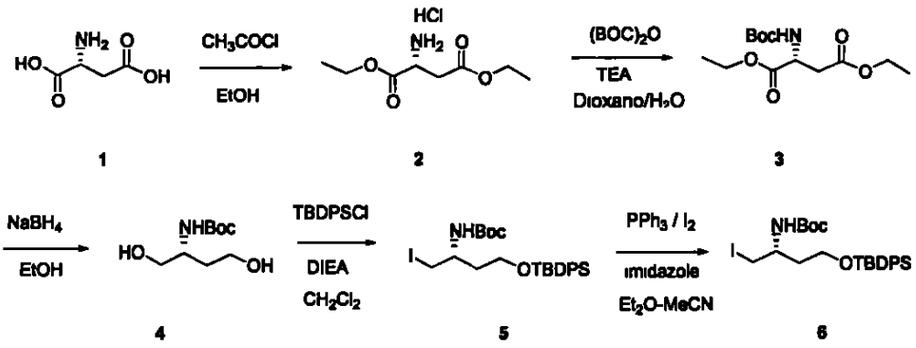


1 2

[00467] 1-(4-(4-yodofenil)-1-metil-1H-imidazol-2-il)etilo (metil)carbamato de (*R*)-bencilo **2**: Un compuesto agitado de 1-(4-(4-yodofenil)-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato de (*R*)-bencilo **1** (5 g, 11 mmol) en 55 ml de DMF se enfrió hasta los 0°C y se trató con NaH (1,33 g, 60% de dispersión en aceite, 33 mmol) en pequeñas porciones para evitar que produjera espuma. Cuando cesaron las burbujas de la última porción, se añadió MeI (2,1 ml,

34 mmol) de una sola vez y el compuesto se agitó 30 minutos más. Se eliminaron los disolventes a través del vacío y el residuo se disolvió en 200 ml de EtOAc. La solución se lavó con NH_4Cl saturado (4x100 ml) y con NaCl saturado (4x100 ml), y luego se filtró y se evaporó hasta que estuvo totalmente seca. El residuo crudo se purificó a través de cromatografía en columna con gel de sílice tipo "flash" (60:40, EtOAc/hexanos) dando como resultado 5,13 g (97% del rendimiento) de **2**, caracterizado por CLMS.

Ejemplo 80



[00468] Se añadió cloruro de acetilo (54,6 ml, 0,75 mol) gota a gota a etanol (316 ml) a 0-5°C. Cuando se completó la adición, se eliminó el baño de hielo y se dejó que la solución se agitase mientras que se calentaba a temperatura ambiente durante otros 30 minutos. Luego se añadió ácido aspártico **1** (25 g, 0,188 mol). La reacción se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Entonces se concentró la solución al vacío y se colocó bajo alto vacío (0,4 mm Hg) toda la noche. Se obtuvo el compuesto **2** en forma de sólido blanco (42 g, 99%) y se usó directamente en el paso siguiente.

[00469] Se añadió $(BOC)_2O$ (44,7 g, 0,21 mol) en forma de

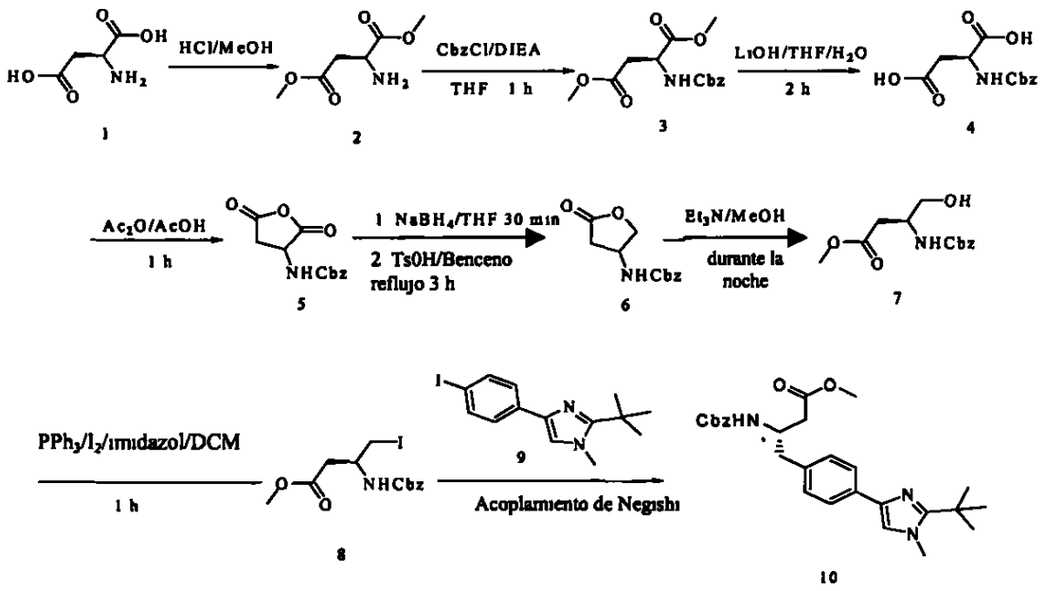
porciones durante 10 minutos a una solución de compuesto **1** (42 g, 0,19 mol) a 0°C, trimetilamino (51,9 ml, 0,37 mol), dioxano (140 ml) y agua (56 ml). Trascurridos otros 10 minutos, se eliminó el baño de hielo y la reacción se agitó mientras que se calentaba a temperatura ambiente durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con 0,5 N HCI (200 ml x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío resultando el compuesto **3** (52 g, 97% del rendimiento), que se usó directamente en el siguiente paso.

[00470] Se añadió $NaBH_4$ (54,4 g, 1,44 mol) en forma de porciones durante 30 minutos a una solución a 0°C de compuesto **3** (52 g, 86,4 mmol) y etanol (600 ml). La reacción fue extremadamente exotérmica y se tuvo mucho cuidado durante la adición del agente reductor. Después de que se completara la adición, se calentó la reacción a reflujo durante 1 hora. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y se solidificó. El sólido se deshizo en un lodo líquido que se echó en salmuera (250 ml). El compuesto resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se agitó enérgicamente con éter (200 ml x 5). Las fases de éter se decantaron sucesivamente del residuo. Los extractos de éter combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el filtrado se concentró al vacío dando como resultado el compuesto **4** en forma de sólido blanco (25,2 g, 68% del rendimiento). [Nota: El rendimiento fue del 89% cuando se llevó a cabo en una escala de 25 g (de compuesto **3**).]

[00471] Se añadió t-butildifenilclorosilano (31,9 ml, 0,123 mol) a una solución de compuesto **4** (25,2 g, 0,123 mol), diisopropiletilamina (42,8 ml, 0,245 mol) y CH_2Cl_2 (500 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Luego se lavó la solución con 0,5 N HCl (150 ml x 3) y salmuera (150 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 4:1 hexanos:EtOAc) dando como resultado el compuesto **5** (42 g, 77% del rendimiento). [Nota: El rendimiento fue del 85% cuando se llevó a cabo en una escala de 15 g (de compuesto **4**).]

[00472] Se añadió yodo (24 g, 94,7 mmol) en forma de porciones durante 15 minutos a una solución a 0°C de compuesto **5** (28 g, 63,1 mmol), Ph_3P (24,8 g, 94,7 mmol), imidazol (6,4 g, 94,7 mmol), éter dietílico (450 ml) y acetonitrilo (150 ml). Se eliminó el baño de hielo y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente durante 30 minutos. El análisis TLC (4:1 hexanos:EtOAc) dictaminó que la reacción estaba completa. La reacción se enfrió con agua (400 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa a través de éter dietílico (100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na_2SO_3 acuoso saturado (100 x 2) y salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó a través de cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, 4:1 hexanos:EtOAc) dando como resultado el compuesto **6** (32 g, 92%).

Ejemplo 81



[00473] En un baño helado, se burbujeó gas de HCl durante 10 minutos a una solución de ácido D-aspártico **1** (59 g, 0,376 mol) en metanol (200 ml). Tras agitar la solución de reacción a TA durante la noche, el solvente se evaporó. El residuo resultante se secó al Vacío para obtener el producto **2** como sal de HCl (0,376 mol).

[00474] Se goteó cloroformiato de bencilo (59,0 ml, 0,414 mol) a una solución agitada de 2 (0,376 mol), DIEA (196 ml, 1,13 mol) y THF (200 ml). Tras agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se concentró en vaporización rotativa. Luego se disolvió el residuo en solución de NaHCO3 (300 ml) y se extrajo con DCM (100 ml X 3). La solución DCM combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío para obtener el producto **3** (0,376 mol).

[00475] Se añadió hidróxido de litio (31,6 g, 0,752 mol) a una solución de **3** (0,376 mol), THF (200 ml) y agua (100 ml) y se

agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un filtro de gel de sílice (el pH del filtrado era aproximadamente 7 y se concentró. El residuo se secó al vacío para dar **4** (0,376 mol).

[00476] Tras agitar durante 1 hora una solución de **4** (0,376 mol) y anhidrato de acético (200 ml), se concentró la mezcla de reacción. El residuo se secó al vacío para dar **5** (0,376 mol).

[00477] En un baño helado, se añadió borohidruro de sodio (14,2 g, 0,376 mol) a una solución de **5** (0,376 mol) y THF (1000 ml) durante 30 minutos y se agitó durante 3 horas. Luego se echó solución de HCl (4N) a la solución de reacción hasta que el pH fue de aproximadamente 2. La solución se concentró hasta que quedó aproximadamente un cuarto, se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo mediante éter de etilo (200 ml X 3). La solución de éter combinada se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en benzeno (300 ml) y se añadió TsOH (500 mg). Luego se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 3 horas. La solución se concentró hasta aproximadamente 100 ml y se añadió éter (200 ml) para formar un precipitado. El sólido blanco **6** (57,5 g, 65% de **1**) se filtró, se lavó con un poco de éter y se secó al vacío.

[00478] Se añadió trietilamina (142 ml, 1,02 mol) a una solución de **6** (30,0 g, 0,128 mol) y metanol (200 ml) y se agitó durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción. El residuo se secó al vacío para dar **7** (LC-MS mostró que quedaba aproximadamente 20% mol de **6**) que se usó directamente en el

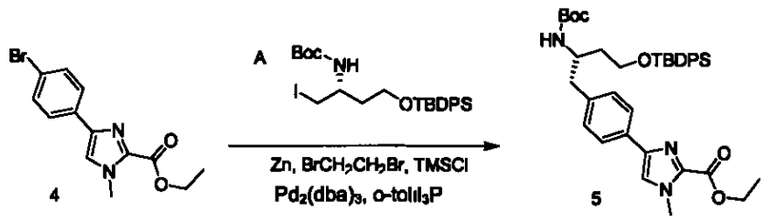
siguiente paso.

[00479] En un baño helado, una solución del compuesto **7** (0,128 mol), Ph_3P (50,4 g, 0,192 mol), imidazol (13,1 g, 0,192 mol) y DCM (300 ml) se agitó durante 10 min. Se añadió yodo (48,7 g, 0,192 mol) en porciones durante 15 minutos. Se retiró el baño de hielo y se agitó la solución de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se filtró el sólido. El filtrado se lavó con Na_2SO_3 saturado acuoso (200 ml x 2) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna con gel de sílice tipo "flash" (hexanos:EtOAc 4:1 a 1:1) para dar el compuesto **8** (27,5 g, 59,2% de **6**) como sólido blanco.

[00480] Se purificó una mezcla de polvo de zinc (Strem, 10,1 g, 0,154 mol) y DMF (15 ml) con Nitrógeno durante 10 minutos y se añadió 1,2 dibromoetano (0,758 ml, 8,80 mmol). La mezcla se calentó con una pistola de aire caliente durante ~2 minutos, se enfrió durante 5 minutos y se volvió a calentar con una pistola de aire caliente, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió TMSCl (281 µl, 2,20 mmol) a la mezcla. Luego se agitó la mezcla durante 30 minutos, se añadió **8** (9,98 g, 26,5 mmol). Tras 1 hora, CLMS mostró un consumo total de **8**. A la solución de reacción anterior se le añadió ioduro de arilo **9** (7,50 g, 22,0 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (50,4 mg, 0,55 mmol) y tri-*o*-tolilfosfino (670 mg, 2,20 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo a 50°C durante 1 hora (monitorizado con análisis LC-MS). La mezcla de reacción se cargó directamente en una placa de gel de sílice y se lavó con

hexanos:EtOAc (3:1 a 1:1) para dar el compuesto **10** (5,0 g, 49%).

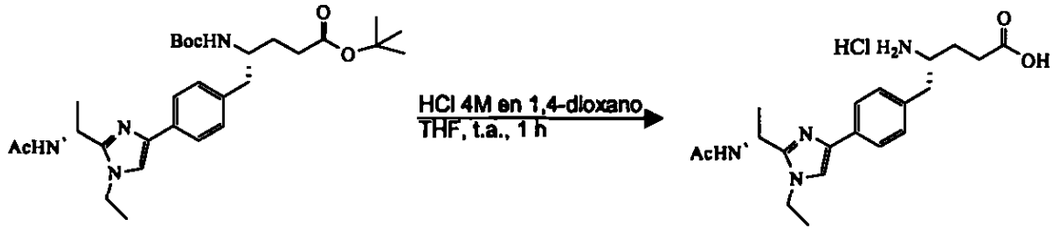
Ejemplo 82



[00481] Se añadió polvo de zinc (1753 mg, 27 mmol) a un matraz de base redonda secado en horno seguido de DMF (15 ml). El matraz se tapó y se purificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió 1,2 dibromoetano (0,139 ml, 1,6 mmol) a la solución. Luego se calentó la mezcla usando una pistola de aire caliente durante aproximadamente 30 segundos hasta que empezó a desprenderse gas indicando la activación del zinc. Se dejó enfriar la mezcla mientras se agitaba durante 1 min. antes de volverla a calentar usando una pistola de aire caliente hasta que se desprendió gas. Luego se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, seguido de la adición de TMSCl (0,042 ml, 0,33 mmol) y se agitó durante 30 min. Luego se disolvió el reactivo **A** en DMF, se burbujeó con nitrógeno, se añadió a la solución de zinc, y se dejó agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. El bromuro 4 (1,381 g, 4,5 mmol) se disolvió en DMF, se burbujeó con nitrógeno y luego se inyectó a la solución, seguido de la adición de $Pd_2(dba_3)$ (102 mg, 0,11 mmol) y tri-o-tolilfosfino (136 mg, 0,44 mmol). La mezcla de solución se burbujeó con nitrógeno y se mantuvo en nitrógeno mientras se agitaba durante una hora a temperatura ambiente. Tras 1 hora, la solución agitada se calentó hasta 40 °C durante 2 horas hasta completarse mediante TLC y CL/EM. La

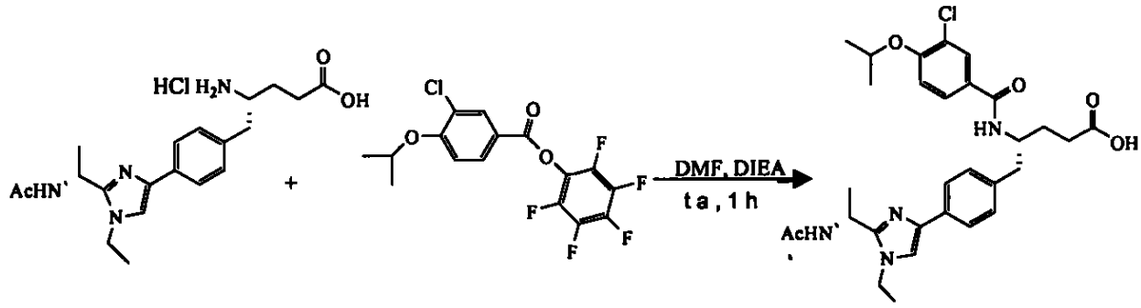
solución se enfrió usando salmuera y se extrajo cinco veces usando EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato sódico y se concentraron. El producto sin purificar se purificó mediante cromatografía en columna usando EtOAc:Hex 1:1 para obtener 2,0 g (70 % de rendimiento) del producto 5 puro.

Ejemplo 83



compuesto 6 compuesto 7

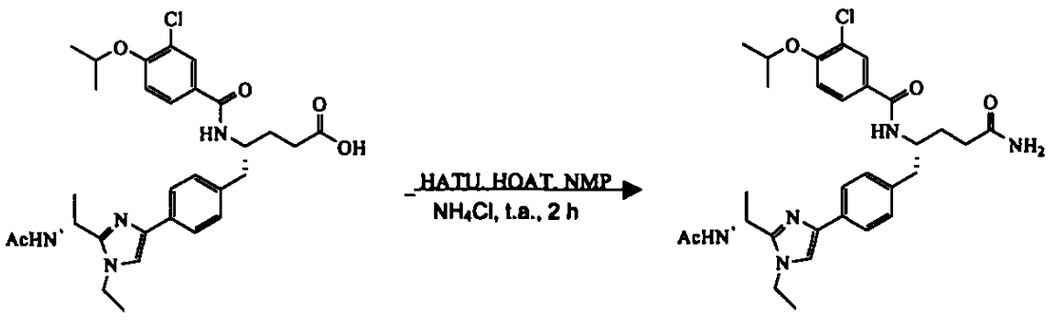
[00482] Se añadió HCl 4M en 1,4-dioxano (20 ml, 80 mmol) a una solución del compuesto **6** (940 mg, 1,78 mmol) en THF (5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Los solventes se evaporaron, y el compuesto **7** restante (726 mg, 1,78 mmol, rendimiento cuantitativo) se secó bien en vacío elevado. El compuesto **7** se caracterizó usando CLMS (LRMS (MH) 373 *m/z*) y se usó en la siguiente etapa sin más purificación.



compuesto 7 compuesto 8 compuesto 9

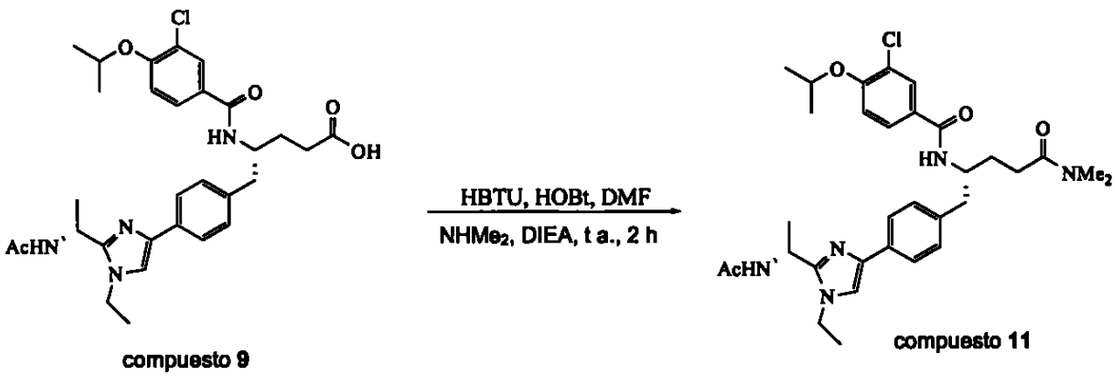
A una solución del compuesto **7** (662 mg, 1,62 mmol) en DMF (5 ml)

se añadió DIEA (930 µl, 5,34 mmol) y el compuesto **8** (678 mg, 1,78 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El DMF se evaporó y el residuo sin purificar se purificó directamente mediante HPLC preparativo para obtener el compuesto **9** (435 mg, 0,77 mmol, 48% de rendimiento), que se caracterizó por ^{1}H RMN y CL/EM (LRMS (MH) 569 *m/z*).



compuesto **9** compuesto **10**

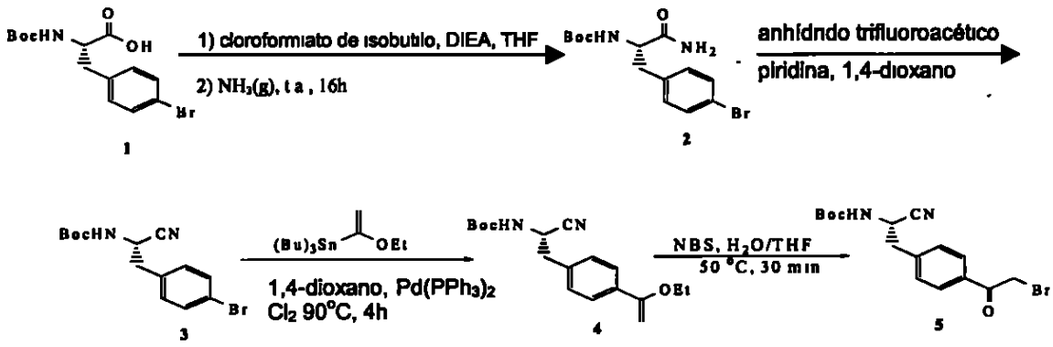
[00483] El compuesto **9** (100 mg, 0,176 mmol) se combinó con HATU (134 mg, 0,352 mmol), HOAT (48 mg, 0,352 mmol) y NH_4Cl (50 mg, 0,944 mmol). Los sólidos se disolvieron en N-metilpirrolidinona (5 ml) y se añadió DIEA (93 µL, 0,528 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se purificó directamente con HPLC preparativa para obtener el compuesto **10** (16 mg, 0,028 mmol, 16% de rendimiento) como sólido cristalino que se caracterizó por ^{1}H RMN y CL/EM (LRMS (MH) 568 *m/z*.)



compuesto 9 compuesto 11

[00484] El compuesto **9** (91 mg, 0,160 mmol) se combinó con HBTU (121 mg, 0,320 mmol) y HOBt (43 mg, 0,320 mmol). Los sólidos se disolvieron en DMF (3 ml), y se añadieron dimetilamina (400 µl, 0,800 mmol, 2M en THF) y DIEA (93 µl, 0,528 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto sin purificar se purificó directamente usando HPLC preparativa para obtener el compuesto **11** (25 mg, 0,042 mmol, 26% de rendimiento) como sólido cristalino que se caracterizó por ^{1}H NMR y CL/EM (LRMS (MH) 596 *m/z*.)

Ejemplo 84



[00485] Se añadió cloroformiato de isobutilo (21,2 ml, 163 mmol) a una solución a 0°C de 1 (40,2 g, 117 mmol) en THF (250 ml) y DIEA (11,4 ml, 175 mmol). La mezcla resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se purificó con amoníaco gaseoso durante 1 hora y luego se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con agua (200 ml), acetato de etilo (200 ml) y se filtró. El sólido blanco filtrado era el producto deseado. Se obtuvo producto adicional transfiriendo el filtrado bifásico a un embudo separador y separando las capas. La fase acuosa se extrajo con más acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron hasta obtener un sólido blanco, que se recristalizó de acetato de etilo para conseguir el producto deseado. El producto **2** puro (20,6 g, 60 mmol) se caracterizó por ^{1}H-RMN y CL/EM (LRMS (MH) *m/z*: 343,1).

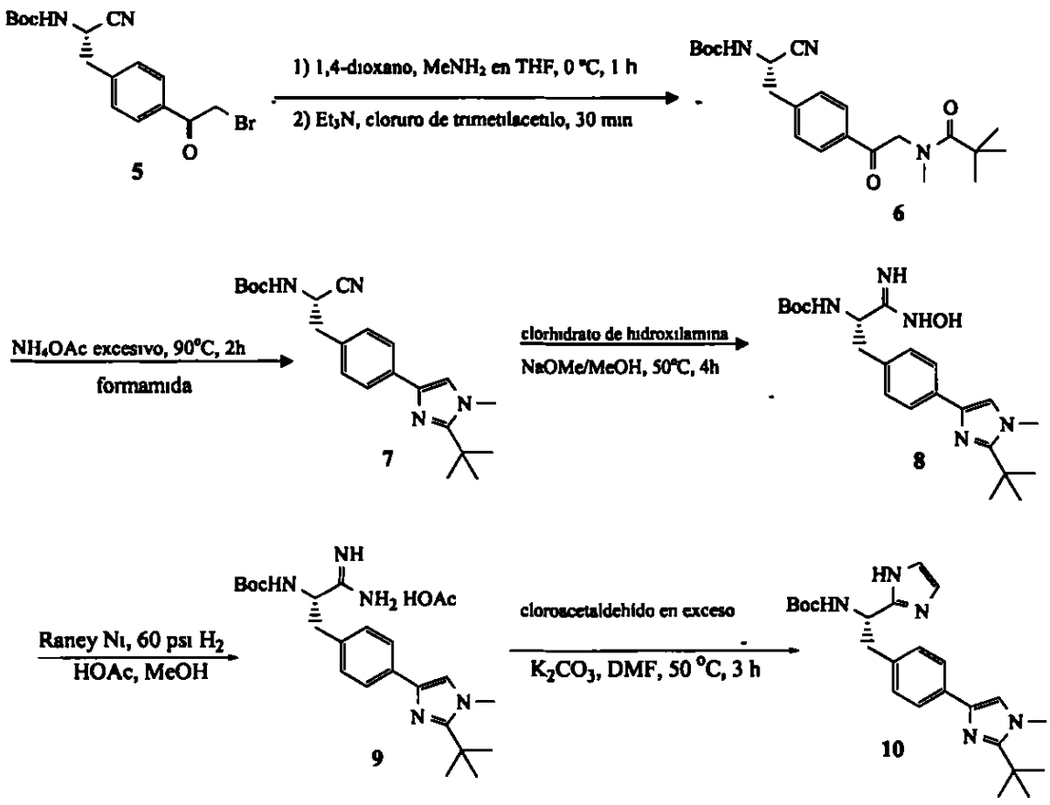
[00486] La amida **2** (18,1 g, 53 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (200 ml) y piridina (10,7 ml, 132 mmol). Se añadió anhídrido trifluoracético (22,0 ml, 158 mmol), y el sólido blanco suspendido se disolvió inmediatamente. La solución homogénea se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los solventes se retiraron a presión reducida, y el residuo restante se disolvió en acetato de etilo (200 ml) y se lavó con $KHSO_4$ acuoso 1M (2 x 100 ml) y $NaHCO_3$ saturado acuoso (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó y se concentró al vacío. Se determinó que el resto del producto **3** deseado (14,9 g, 46 mmol) era suficientemente puro para la siguiente transformación (CL/EM (LRMS (MH) *m/z*: 198,0)).

[00487] El nitrilo **3** (14,9 g, 46 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (100 ml) y se añadió (1-ethoxivinil)tino de tributilo (23,3 ml, 69 mmol), seguido de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1,6 g, 5 mol %). La

mezcla resultante se calentó hasta 90°C y se agitó durante 4 horas. Se enfrió a temperatura ambiente y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo restante se purificó directamente usando gel de sílice, preparado en una de mezcla hexano/trietilamina al 95%. La elución se hizo paso a paso, empezando con hexano/trietilamina al 95% y cambiando a acetato de etilo al 50%/hexano/trietilamina al 5%. El producto **4** deseado se eluyó con la última fase móvil y era un aceite amarillo viscoso, caracterizado por CL/EM (LRMS (MH) *m/z*: 317,1). El producto se usó inmediatamente en la siguiente transformación.

[00488] Se añadió N-bromosuccinimida (12,3 g, 69 mmol) a una solución de éter de vinilo **4** (14,5 g, 46 mmol) en THF (60 ml) y agua (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 50°C durante 30 minutos. Se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con Na_2CO_3 acuoso 2M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 150 ml), se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron hasta obtener un sólido amorfo que se purificó usando gel de sílice (diclorometano/acetato de etilo). El producto **5** deseado (10,6 g, 29 mmol) era un sólido amarillo, caracterizado por ^{1}H-RMN y CL/EM (LRMS (MH) *m/z*: 239,9).

Ejemplo 85



[00489] Se goteó una solución de acetona **5** (10,6 g, 29 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) a una solución de metilamina (72 ml, 144 mmol, 2M en THF) durante 45 minutos a 0°C. La solución turbia resultante se agitó durante 15 minutos más a temperatura ambiente. THF y metilamina se evaporaron a presión reducida, y se tuvo cuidado *de no evaporar* el 1,4-dioxano. Se añadió trietilamina (12 ml, 87 mmol) a la mezcla resultante a temperatura ambiente, seguido de cloruro de trimetilacetilo (15 ml, 144 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se diluyó con agua (125 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El producto **6** sin purificar se caracterizó por CL/EM (LRMS

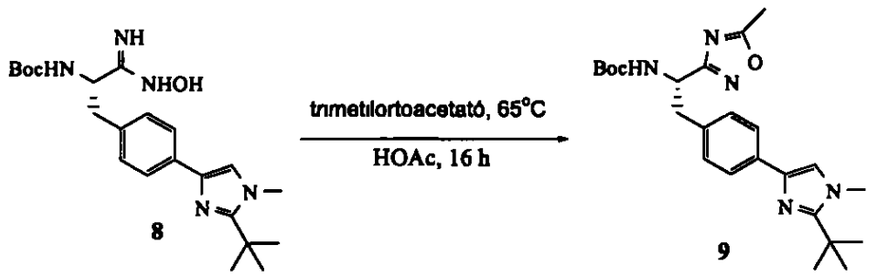
(MH) *m/z*: 402,1) y se siguió utilizando sin más purificación.

[00490] La amida **6** (11,6 g, 29 mmol) se combinó con acetato de amonio (55 g, 723 mmol) y formamida (150 ml). La mezcla resultante se calentó hasta 100°C y se agitó durante 3 horas. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua (3 x 200 ml). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El residuo sin purificar restante se purificó usando gel de sílice (éter de dietilo/hexano) para proporcionar **7** (6,1 g, 16 mmol) como un sólido amarillo espumoso, caracterizado por ^{1}H-RMN y CL/EM (LRMS (MH) *m/z*: 383,2).

[00491] El imidazol **7** (1,316 g, 3,4 mmol) se combinó con hidrocloruro de hidroxilamina (478 mg, 6,9 mmol) y se disolvió en una solución de metóxido de sodio en metanol (14 ml, 6,9 mmol, 0,5 M). La solución resultante se agitó a 50°C durante 4 horas. Se concentró a presión reducida y se purificó directamente usando gel de sílice (metanol al 5%/diclorometano) para proporcionar la amidoxima **8** deseada (913 mg, 2,2 mmol) en forma de sólido blanco, caracterizado por CL/EM (LRMS (MH) *m/z*: 416,1).

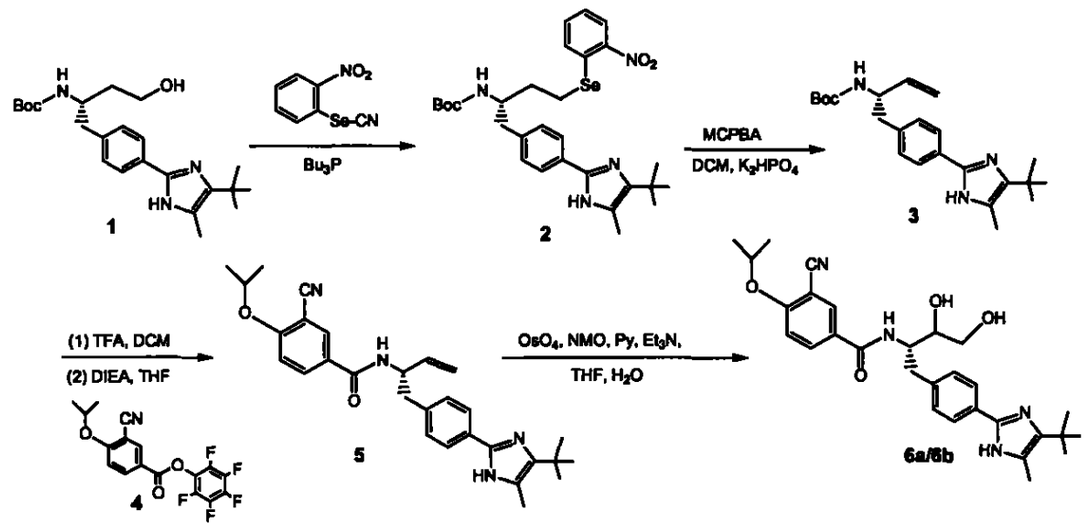
[00492] Se añadió níquel Raney (50 mg) y ácido acético (250 µl) a una solución de amidoxima **8** (652 mg, 1,6 mmol) en metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo 60 psi H_2 durante 3 horas y luego se filtró a través de una cama de Celite. La concentración a presión reducida produjo amidina pura **9** como sólido blanco (638 mg, 1,6 mmol), caracterizado usando CL/EM (LRMS (MH) *m/z*: 400,2).

[00493] Se añadió cloroacetaldehído (360 ml, 5,7 mmol) a una solución de amidina **9** (283 mg, 0,71 mmol) en DMF (4 ml) y K_2CO_3 (195 mg, 1,4 mmol). La mezcla se calentó hasta 50°C y se agitó durante 4 horas. La reacción se filtró y se purificó directamente mediante HPLC de fase reversa usando un gradiente de fase móvil que consiste en acetonitrilo y agua. El producto puro **10** (25 mg, 0,06 mmol)* era un sólido cristalino caracterizado por ^{1}H-NMR y CL/EM (LRMS (MH) *m/z*: 424,1).



[00494] A una solución de amidoxima **8** (148 mg, 0,35 mmol) en ortoacetato de trimetilo (5 ml) se le añadió ácido acético glacial (100 µl). La solución resultante se agitó a 65°C durante 16 horas. Los solventes se evaporaron y se purificó directamente el residuo mediante gel de sílice (5% metanol/diclorometano) para obtener el producto deseado **9** en forma de sólido vítreo, caracterizado por CL/EM (LRMS (MH) *m/z*: 440,1.

Ejemplo 86



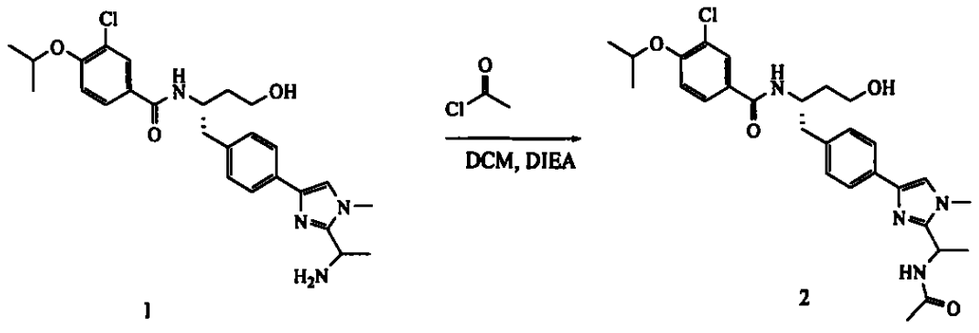
[00495] A una solución de **1** (200 mg, 0,5 mmol) en THF (3 ml) se le añadió Bu_3P (150 μl, 0,6 mmol) y 2-nitrofenilselenocianato (136 mg, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó durante 14 h y se dividió entre EtOAc (200 ml) y H_2O (50 ml). Se realizó un lavado de la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y fue concentrada. El residuo resultante se utilizó sin que se volviera a purificar.
LRMS ($M+H^+$) *m/z* 587,1.

[00496] A una solución de **2** (~0,5 mmol) en DCM (5 ml) se añadió KH_2PO_4 acuoso (2M, 1 ml) y ácido m-cloroperbenzoico (77%, 135 mg, 0,6 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 h. La mezcla de la reacción se enfrió con $Na_2S_2O_3$ saturado (10 ml). Se realizó un lavado de la capa orgánica con $NaHCO_3$ saturado, H_2O y salmuera; se secó sobre Na_2SO_4 y fue concentrada. El residuo se purificó en RP-HPLC mediante una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **3** (150 mg, 65% desde **1**). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 384,2.

[00497] A una solución de **3** (150 mg, 0,39 mmol) en DCM (8 ml) se le añadió TFA (1 ml). La mezcla de la reacción se agitó durante 4h y se concentró y secó mediante alto vacío. Al residuo resultante (90 mg, 0,32 mmol) en THF (4 ml) se le añadió DIEA (165 µl, 0,95 mmol) y **4** (140 mg, 0,38 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 14 h y se concentró la mezcla de la reacción. El residuo fue purificado en RP-HPLC mediante una mezcla de acetonitrilo y H_2O para obtener **5** (120 mg, 65%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 471,2.

[00498] A una solución de **5** (90 mg, 0,19 mmol) en THF/H_2O (2 ml/2 ml) se le añadió OsO_4 (4,8 mg, 0,019 mmol), N-óxido de N-metilmorfolina (117 mg, 0,95 mmol) y piridina (1,5 µl, 0,019 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 6 h. Se añadió $NaHSO_3$ (300 mg) y se concentró la mezcla de la reacción. Se realizó un lavado al sólido resultante con EtOAc (100 ml x 3). El líquido filtrado fue concentrado y el residuo resultante se purificó en un plato de TLC preparativa (gel de sílice, 5:1 EtOAc/MeOH) para obtener diasteroisómeros **6a** (23 mg, 24%) y **6b** (2 mg, 2%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 505,2.

Ejemplo 87

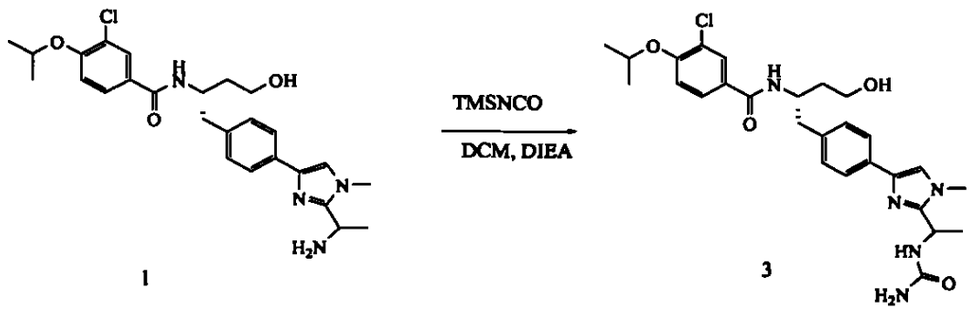


1 2

[00499] A una solución de amino **1** (150 mg, 0,309 mmol), DCM (2

ml) y DIEA (53,8 µl, 0,309 mmol) se le añadió cloruro de acetilo (53,8 µl, 0,309 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se purificó en HPLC preparativa de fase reversa (acetonitrilo/agua) para obtener **2** (43,7 mg, 26,8%). *EM* (MW+1): 527,2

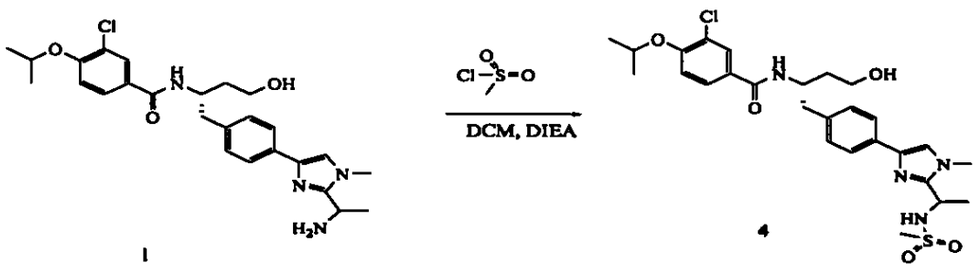
Ejemplo 88



1 3

[00500] A una solución de amino **1** (150 mg, 0,309 mmol), DCM (2 ml) y DIEA (53,8 µl, 0,309 mmol) se le añadió trimetilsililisocianato (35,6 µl, 0,309 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El solvente se evaporó y el residuo se purificó en HPLC preparativa de fase reversa (acetonitrilo/agua) para obtener **3** (30,3 mg, 18,6%). *EM* (MW+1): 528,2

Ejemplo 89

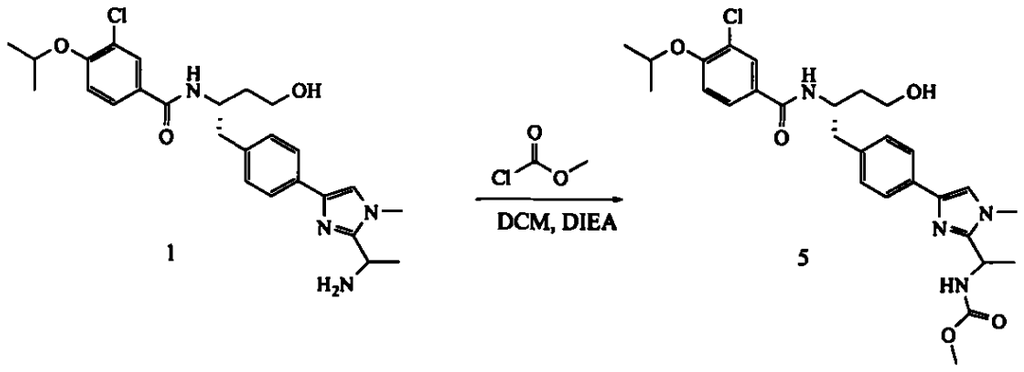


1 4

456

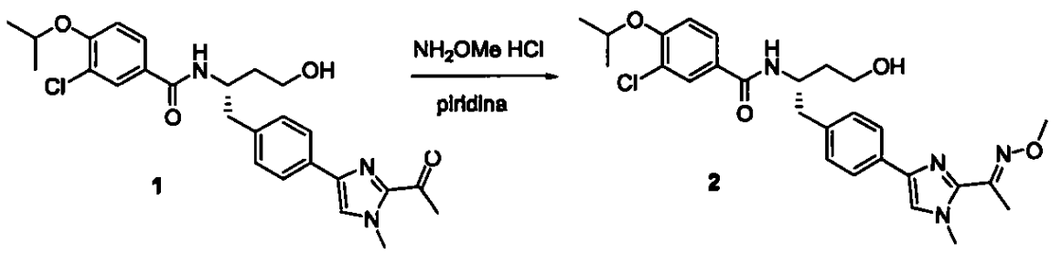
[00501] A una solución de amino **1** (150 mg, 0,309 mmol), DCM (2 ml) y DIEA (53,8 µl, 0,309 mmol) se le añadió cloruro de metansulfonilo (24 µl, 0,309 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se purificó en HPLC preparativa de fase reversa (acetonitrilo/agua) para obtener **4** (18,4 mg, 10,6%). *EM* (MW+1): 563,1

Ejemplo 90



[00502] A una solución de amino **1** (150 mg, 0,309 mmol), DCM (2 ml) y DIEA (53,8 µl, 0,309 mmol) se le añadió cloroformiato de metilo (24 µl, 0,309 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se evaporó y el residuo se purificó en HPLC preparativa de fase reversa (acetonitrilo/agua) para obtener **5** (CK1828648) (25,7 mg, 15,3%). *EM* (MW+1): 543,1

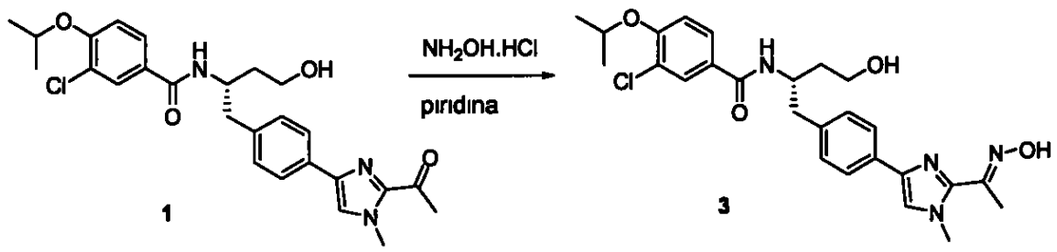
Ejemplo 91



(S)-3-cloro-N-(4-hidroxi-1-(4-(2-(1-(metoximino)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)butan-2-il)-4-isopropoxibenzamida **2**:

[00503] 80 mg (0,031 mmol) de (S)-N-(1-(4-(2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-4-hidroxibutan-2-il)-3-cloro-4-isopropoxibenzamida en 2 ml de piridina fueron tratados con 27,6 mg (0,033 mmol) de éter de clorhidrato de hidroxilaminametilo. La reacción se agitó durante toda la noche, tras lo cual los solventes se evaporaron y el residuo se purificó en HPLC preparativa de fase reversa (acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 11,2 mg (70% de rendimiento) de **2** y se caracterizaron por CLMS y RMN de alta resolución.

Ejemplo 92

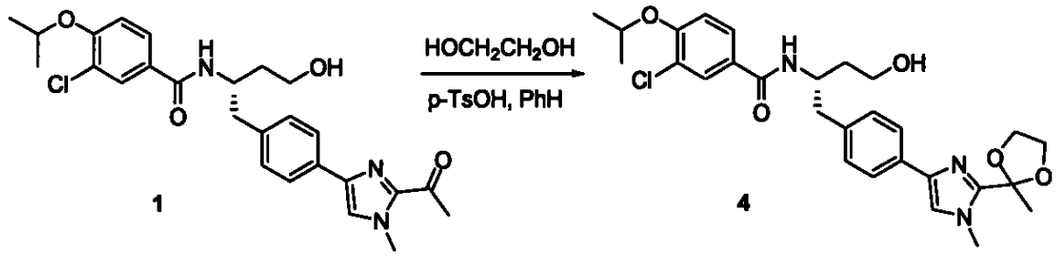


(S)-3-cloro-N-(4-hidroxi-1-(4-(2-(1-(metoximino)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)butan-2-il)-4-isopropoxibenzamida **3**:

[00504] 100 mg (0,21 mmol) de (S)-N-(1-(4-(2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-4-hidroxibutan-2-il)-3-cloro-4-isopropoxibenzamida en 2 ml de piridina fueron tratados con 71,8 mg (1,0 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina. La reacción se agitó durante toda la noche, tras lo cual los solventes se evaporaron y el residuo se purificó en HPLC preparativa de fase

reversa (acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 69,7 mg (67% de rendimiento) de **3** se caracterizaron por CLMS y RMN de alta resolución.

Ejemplo 93

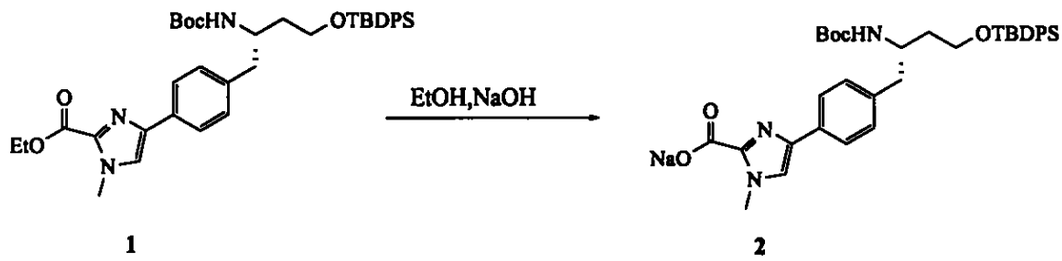


1 4

(S)-3-cloro-N-(4-hidroxi-1-(4-(2-(1-(metoximino)etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)butan-2-il)-4-isopropoxibenzamida **4**:

[00505] 150 mg (0,31 mmol) de (S)-N-(1-(4-(2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il)fenil)-4-hidroxibutan-2-il)-3-cloro-4-isopropoxibenzamida en 2 ml de benceno fueron tratados con 34,6 µl (0,62 mmol) de etano-1,2-diol y 59 mg (0,31 mmol) de monohidrato de ácido p-toluensulfónico. La reacción se agitó a 70°C durante 2 h, tras lo cual los solventes se evaporaron y el residuo se purificó mediante HPLC de fase reversa (acetonitrilo/agua). Se obtuvieron 25,5 mg (16% de rendimiento) de **4** y se caracterizaron por CLMS y RMN de alta resolución.

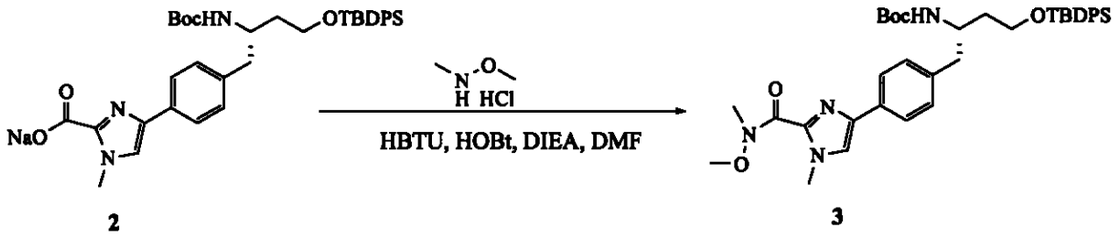
Ejemplo 94



1 2

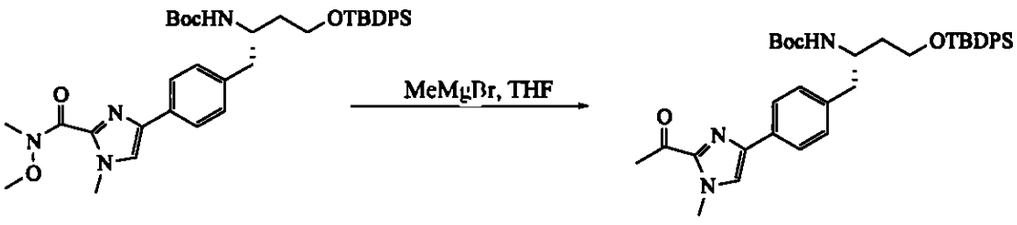
[00506] A una solución de **1** (1,5 g, 2,29 mmol), en etanol (5,0 ml) se le añadió NaOH en agua (1,0M, 3,7 ml, 2,80 mmol). La

mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de hacer la reacción, ésta se concentró para obtener **2** (1,49 g), que se utilizó directamente en la siguiente fase sin volverse a purificar.



2 3

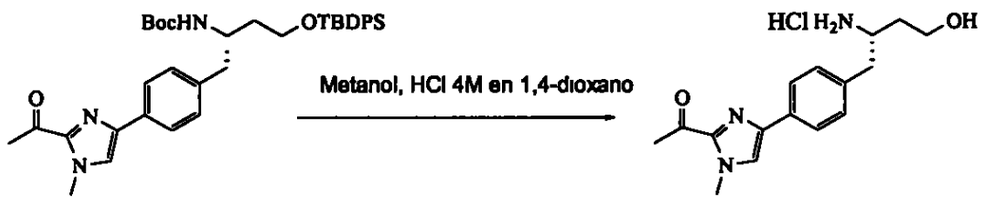
[00507] A una solución de **2** (1,49 g, 2,29 mmol), HBTU (1,3 g, 3,44 mmol), HOBt (530 mg, 3,44 mmol), y HCl de sal N, O-dimetilhidroxilamina (340 mg, 3,44 mmol) en DMF (20 ml) se añadió DIEA (785 µl, 4,58 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró la mezcla de la reacción. El residuo se purificó mediante gel de sílice (Hexanos/ EtOAc = 1:3) para obtener compuesto puro **3** (1,20 g, 78%) en forma de sólido espumoso de color blanco opaco.



3 4

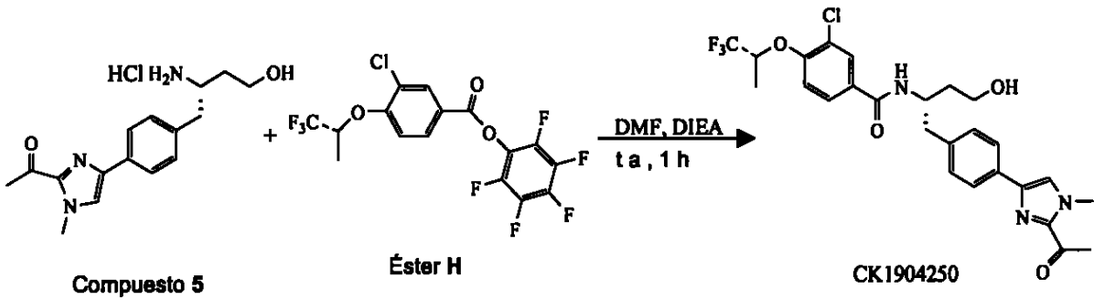
[00508] A una solución de **3** a 0°C (1,20g, 1,79 mmol) en THF anhidro (20 ml) se le añadió bromuro de metilmagnesio (3M en Et_2O, 2,38 ml). La mezcla de la reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de la reacción se enfrió con NH_4Cl saturado (5

ml) y agua (20 ml). Se añadió EtOAc (50 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc adicional (50 ml x 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en aceite sin purificar, que se purificó mediante gel de sílice (50 % EtOAc/Hexanos). El compuesto deseado **4** (0,82 g, 73%) era un aceite viscoso que se transformó en un sólido espumoso de color blanco mientras se secaba en alto vacío.



4 **5**

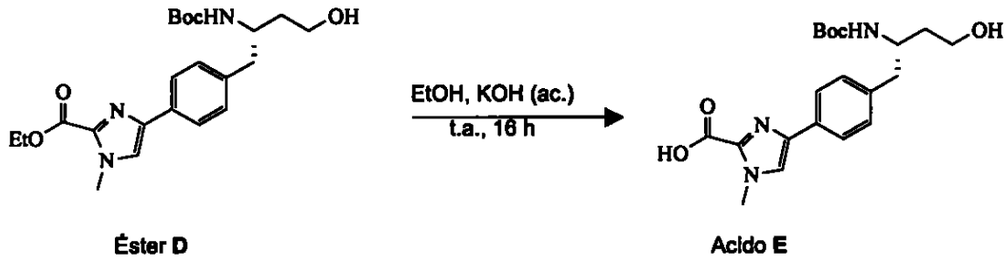
[00509] A una solución de **4** (0,82 g, 1,31 mmol) en metanol (10 ml) se le añadió HCl (4M en 1,4-dioxano, 20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se concentró y se secó en alto vacío para obtener **5**, que se utilizó para la siguiente fase sin volverse a purificar.



Compuesto 5 Éster H

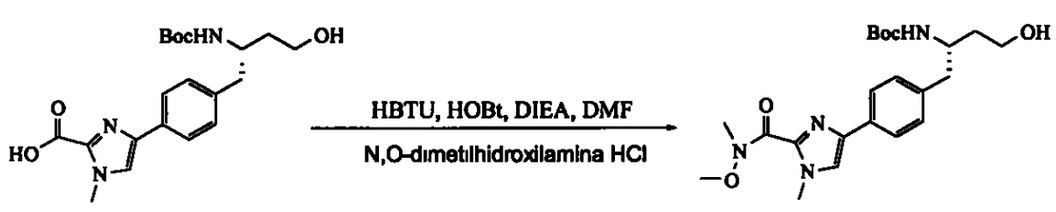
[00510] A una solución de **5** (350 mg, 1,09 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió DIEA (280 µl, 1,63 mmol) y éster **H** (472 mg, 1,09 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente

durante 1 hora. La solución sin purificar se filtró y purificó mediante cromatografía de fase inversa (utilizando una mezcla de acetonitrilo y agua) para obtener CK1904250 en forma de sólido espumoso de color blanco (400 mg, 68%). LRMS (M+H$^+$)*m/z* 538,1..



Éster D Ácido E

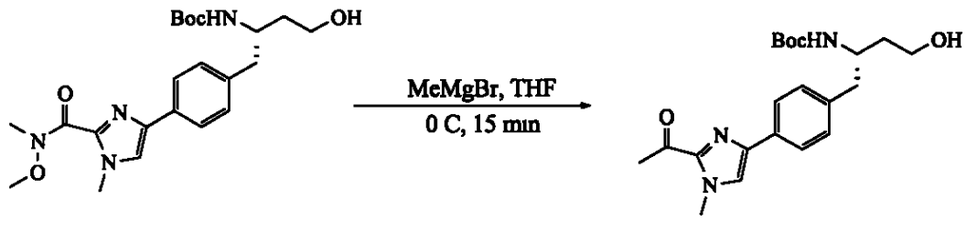
[00511] Se disolvió éster **D** (10,2 g, 24,5 mmol) en EtOH (150 ml) agua (50 ml). Se añadió hidróxido de potasio (4,1 g, 73,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de la reacción se enfrió hasta 0°C y se neutralizó con HCl concentrado. Se tuvo sumo cuidado en *no dejar que el pH se transformara* < 7 durante la neutralización. Los solventes se evaporaron al vacío y el residuo se secó en alto vacío. Se utilizó ácido **E** (9,5 g, 24,5 mmol) para la siguiente fase sin volverse a purificar.



Ácido E Amida E

[00512] Se combinó ácido **E** (9,5 g, 24,5 mmol) con HBTU (18,5 g, 48,7 mmol), HOBt (6,6 g, 48,7 mmol) y HCl de N,O-dimetilhidroxilamina (4,8 g, 48,7 mmol). A los sólidos se les

añadió DMF (150 ml) y DIEA (12,7 ml, 73,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mayor parte de DMF se evaporó y el residuo se diluyó con etil acetato (300 ml) y agua (300 ml). Las fases fueron separadas y se extrajo la fase acuosa con EtOAc (1 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se les realizó un lavado con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 x 250 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4. Con una concentración bajo presión reducida se obtuvo crudo amida **E**, que se purificó mediante gel de sílice (3% MeOH/DCM) para obtener amida pura **E** (6,73 g, 17,4 mmol) en forma de sólido espumoso de color blanco opaco.

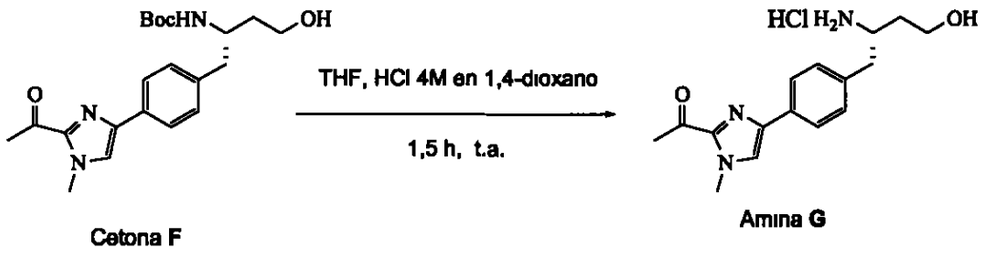


Amida E

Cetona F

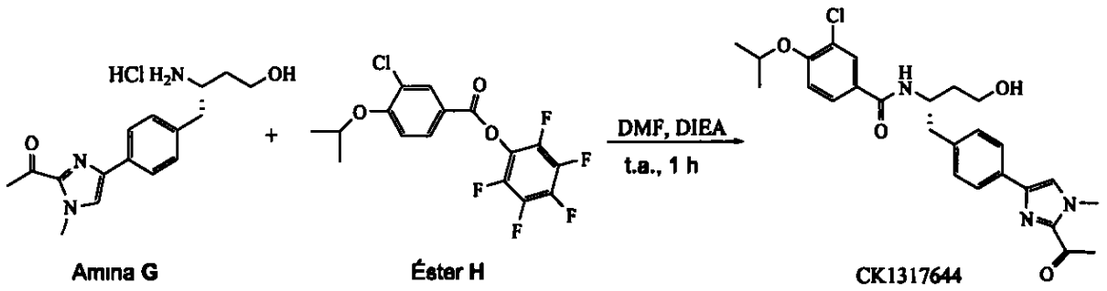
[00513] Se enfrió una solución de amida **E** (6,73 g, 17,4 mmol) en THF anhidro (250 ml) a 0°C con un baño de hielo. Se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en dietil éter, 52,2 ml, 156,6 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos. La reacción se enfrió cuidadosamente con una solución de cloruro de amonio saturado (20 ml) y agua (100 ml). Se añadió EtOAc (200 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc adicional (2 x 200 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en crudo, que fue purificado mediante gel de sílice (50 % EtOAc/Hexanos). La cetona deseada

F (4,45 g, 11,5 mmol) era un aceite viscoso que se transformó en un sólido espumoso de color blanco a medida que se secaba en alto vacío.



Cetona F Amina G

00514] Se disolvió cetona **F** (4,45 g, 11,5 mmol) en THF (25 ml) y se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (75 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Los solventes se evaporaron al vacío y el residuo se secó cuidadosamente en alto vacío para obtener amina **G**. La amina **G** se utilizó en la siguiente fase sin volverse a purificar.

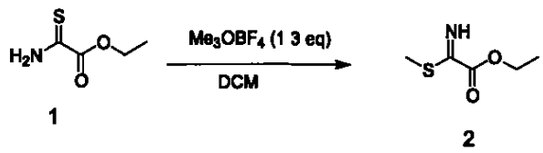


Amina G Éster H CK1317644

[00515] A una solución de amina **G** (3,30 g, 11,5 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió DIEA (8,0 ml, 46,0 mmol) y éster **H** (5,25 g, 13,8 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mayor parte de DMF se evaporó, y el residuo se diluyó con EtOAc (250 ml) y agua (200 ml). Las fases fueron separadas y a la capa orgánica se le realizó un lavado con agua adicional (2 x 150 ml) y salmuera (2 x 150 ml). La capa

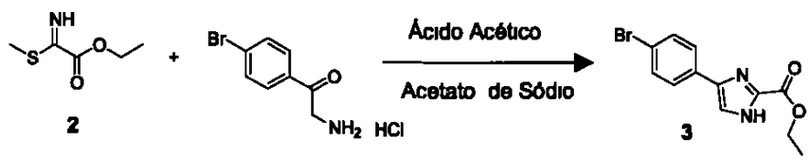
orgánica se secó (Na_2SO_4) y concentró. El crudo remanente en forma de aceite viscoso se purificó mediante gel de sílice (100% EtOAc) para obtener CK1317644 en forma de sólido espumoso de color blanco (2,98 g, 6,2 mmol).

Ejemplo 95



1 2

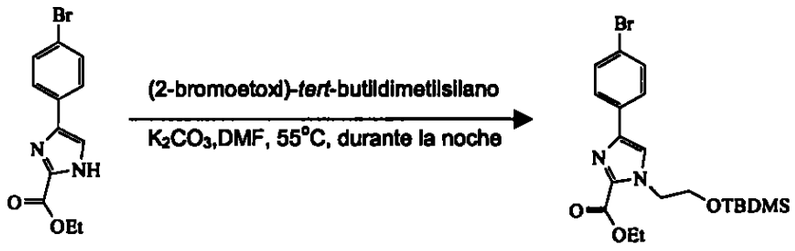
[00516] A una solución de etil tiooxamato (10,0 g, 75 mmol) en diclorometano (400 ml) se le añadió lentamente trimetiloxonio tetrafluorborato (13,1 g, 89 mmol) a 0°C y se retiró tras 10 minutos de baño de hielo. La mezcla de la reacción se agitó durante toda la noche. Se retiró el solvente para obtener 18,0 g del producto **2** en forma de sólido de color blanco, que se utilizó sin volver a purificar.



2 3

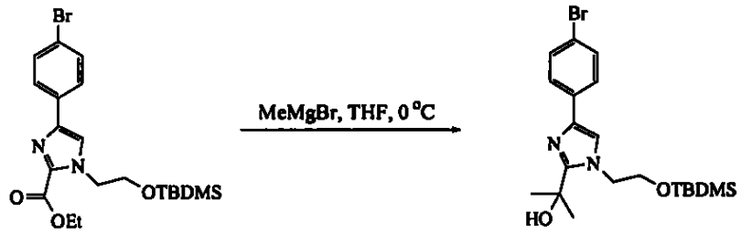
[00517] Se agitó una mezcla de clorhidrato 2-amino-4'-bromoacetofenona (10,0 g, 40 mmol), acetato sódico (16,4 g, 200 mmol), ácido acético (11,5 ml, 200 mmol) y compuesto **2** (19,2 g, 80 mmol) en dioxano (70 ml) a 65 °C hasta que la TLC mostró que no quedaba compuesto **2** (aproximadamente 2 h). La mezcla de la reacción se neutralizó cuidadosamente con solución de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con etil acetato. La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. Mediante purificación con

columna cromatográfica rápida (EtOAc:Hexs 1:1) se obtuvo el producto **3** (9,11 g, 79 %) en forma de sólido de color blanco.



3 **4**

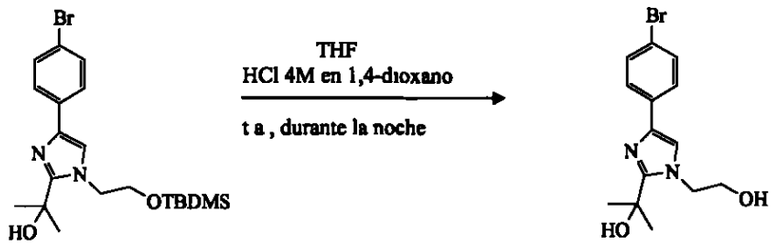
[00518] A una solución de compuesto **3** (3,174 g, 10,8 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió K_2CO_3 (4,478 g, 32,4 mmol) y (2-bromoetoxi)-*tert*-butildimetilsilano (2,780 ml, 13,0 mmol). La mezcla resultante se agitó a 55°C durante toda la noche. Se concentró la solución, se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na_2SO_4. Se retiró el solvente para obtener un aceite viscoso (4,805 g, 10,6 mmol, 98,4%), que se utilizó en la siguiente fase sin volver a purificar.



4 **5**

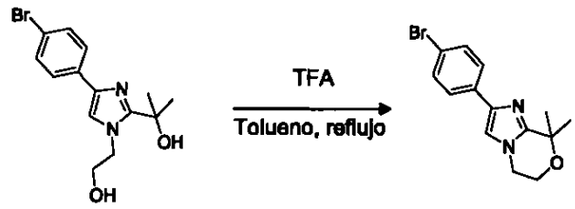
[00519] A la solución del compuesto **4** (2.174 g, 4,8 mmol) en THF anhidro (25 ml) se le añadió, mediante goteo, bromuro de metilmagnesio (4,8 ml, 3M en dietiléter, 14,4 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. Se agitó la reacción a 0°C durante 15 minutos. Se enfrío cuidadosamente la reacción con una solución

de cloruro de amonio (5 ml) y agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se mezclaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron en aceite sin purificar. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (15 % EtOAc/Hexanos) dio lugar al producto **5** deseado (1,371 g, 65%) siendo éste sólido amorfo blanco.



5 **6**

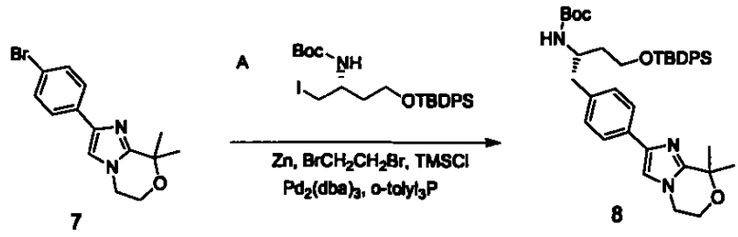
[00520] A la solución del compuesto **5** (1,371 g, 3,1 mmol) en THF (5 ml) se le añadieron 35 ml de HVl (4 M en 1,4-dioxano). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los disolventes se removieron hasta obtener el producto **6** (1,0 g, 99%) siendo éste un sólido blanco.



6 **7**

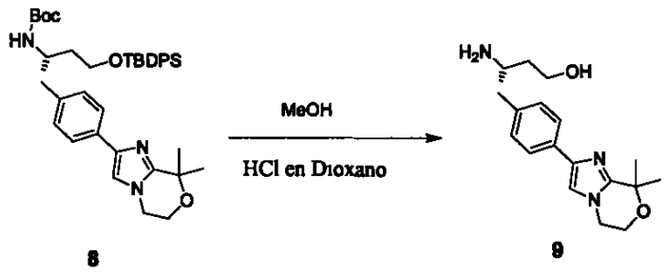
[00521] La mezcla del compuesto **6** (0,5 g, 1,54 mmol) y 1 ml de TFA en tolueno (60 ml) es agitada a reflujo durante la noche. El sólido 6 no se disolvió hasta casi alcanzar el punto de ebullición del tolueno. Se retiró el disolvente. El residuo se diluyó con EtOAc, se enjuagó con una solución acuosa de $NaHCO_3$,

se secó sobre Na_2SO_4, y se concentró. La purificación con cromatografía en columna tipo "flash" (EtOAc:Hexanos 1:1) dio lugar el producto **7** (0,348 g, 74%) siendo éste un sólido blanco.



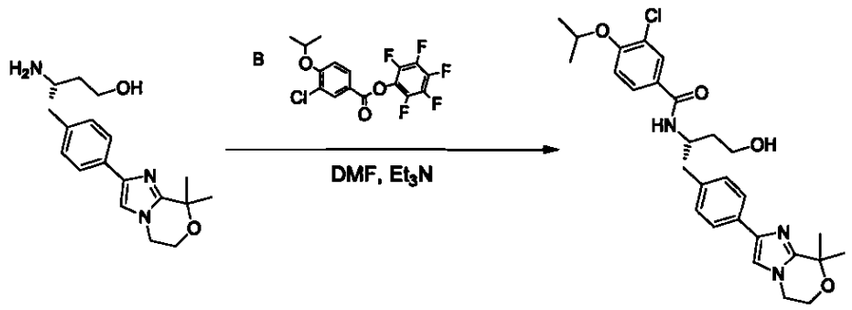
[00522] A la suspensión de polvo de zinc (255 mg, 3,9 mmol) en DMF seco y desgasificado (15 ml) se le añadió 1,2 de dibromoetano (0,020 ml, 0,23 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó usando una pistola de aire caliente durante unos 30 segundos hasta que el gas comenzó a desprenderse de la solución, indicando la activación del zinc. Se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió TMSCl (6 μl, 0,05 mmol), dejándose agitar después a temperatura ambiente durante unos 30 minutos. A la solución de zinc, se le añadió una solución del compuesto **A** de yodo en DMF desgasificado, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después se añadió una solución del compuesto **7** (200 mg, 0,65 mmol) en DMF desgasificado mediante una jeringa, y a continuación se añadió $Pd_2(dba_3)$ (14,9 mg, 0,016 mmol) y trio-o-tolilfosfino (19,8 mg, 0,065 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, y después dos horas a 40°C. La reacción fue completada como se mostró por TLC. La reacción se enfrió con salmuera y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). Las capas orgánicas mezcladas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:Hex 1:1)

dio lugar el producto **8** (373 mg, 88 %) siendo éste aceite incoloro.



8 **9**

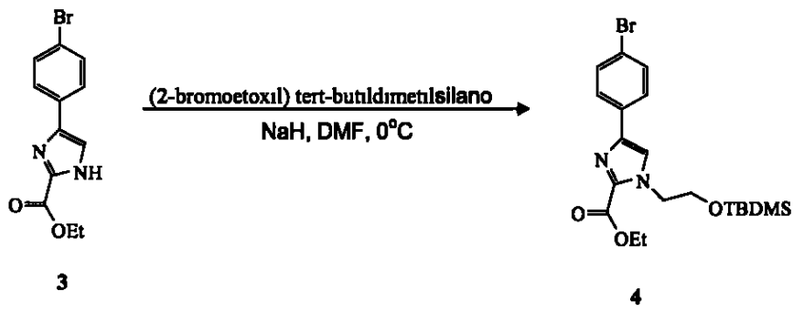
[00523] A una solución del compuesto **8** (373 mg, 0,57 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadieron 2ml de HCl (4,0M en dioxano). Se dejó agitar la solución a temperatura ambiente durante dos horas. Se retiró el disolvente hasta obtener el producto sin purificar **9** (180 mg, 99%), que se utilizó sin realizar ninguna purificación posterior.



9 **10**

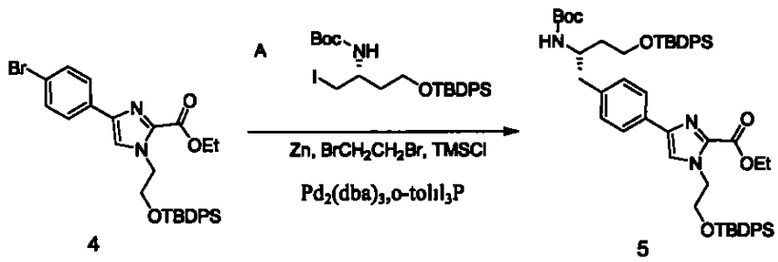
[00524] Una mezcla del compuesto **9** (180 mg, 0,57 mmol) y éster reactivo B (260 mg, 0,68 mmol) en DMF (10 ml) con trietilamina (0,24 ml, 1,71 mmol) se dejó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La solución de la reacción se diluyó con salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas

mezcladas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante HPLC (columna C18) dio lugar al producto **10** (141 mg, 50%) siendo éste un sólido blanco.



3 4

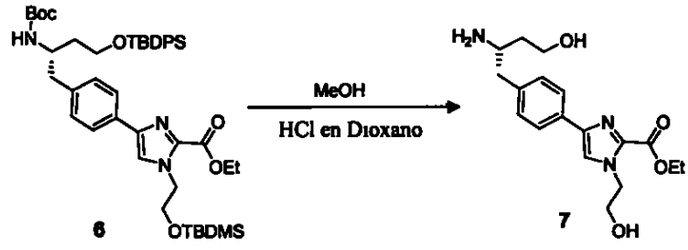
[00525] A una suspensión de NaH (0,39 g, 9,3 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió una solución de **3** (1,9 g, 6,5 mmol) en DMF (10 ml) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se dejó agitar durante una hora y media, y después se le añadió (2-bromo-etoxil) tert-butil-dimetilsilano (2,09 mL, 9,7 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche, siendo diluida con EtOAc, enfriada con una solución acuosa de cloruro de amonio, y se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se mezclaron y se secaron sobre Na_2SO_4. La purificación con biotage (EtOAc) dio lugar al producto **4** (1,2 g, 41%) siendo éste un sólido amarillo claro.



4 5

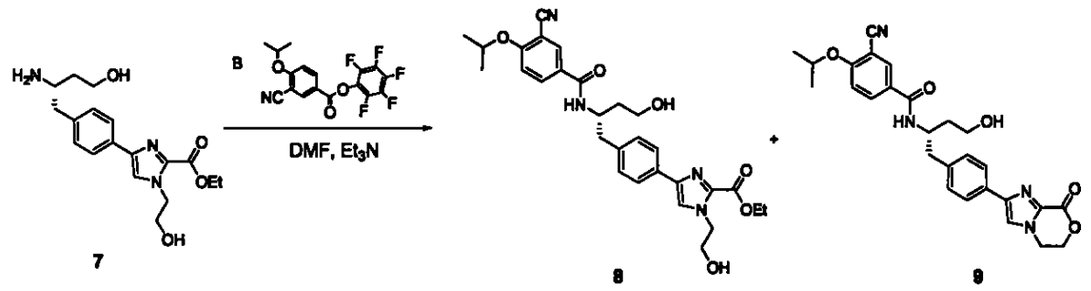
[00526] A una suspensión de polvo de zinc (1,2 g, 18,4 mmol) en DMF desgasificado (15 ml) se le añadió 1,2 de dibromoetano

(0,13 ml, 1,5 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó usando una pistola de aire caliente durante 30 segundos hasta que el gas empezó a desprenderse de la solución, indicando así la activación del zinc. Después se dejó enfriar la mezcla a temperatura ambiente, y a continuación se añadió TMSCl (100 µl), y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una solución del compuesto **A** de yodo (1,71 g, 3,1 mmol) en DMF desgasificado a la solución de zinc, y la mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se añadió una solución de compuesto **4** (1,0 g, 2,2 mmol) en DMF desgasificado mediante jeringa, y a continuación se añadió $Pd_2(dba_3)$ (0,14 g, 0,015 mmol) y trio-o-tolilfosfina (0,18 g, 0,06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente; y después a 60°C durante la noche. La solución se enfrió con salmuera y se extrajo con EtOAc (5 x 50 ml). Las capas orgánicas mezcladas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:Hex 1:1) dio lugar al producto **5** (346 mg, 20%) siendo éste un aceite incoloro.



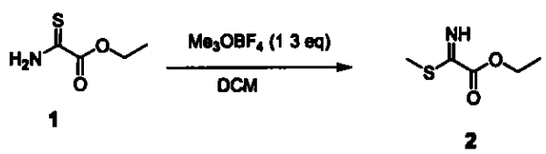
[00527] A una solución del compuesto **7** (346 mg) en MeOH (10 ml) se añadieron 2 ml de HCl (4,0 en dioxano). La solución se dejó agitándose a temperatura ambiente durante dos horas. El

disolvente se retiró hasta obtener el producto sin purificar 7, que se utilizó para el siguiente paso sin ninguna purificación posterior.



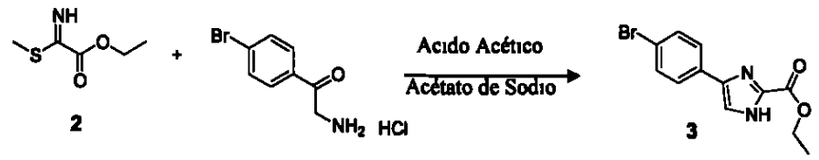
[00528] Una mezcla del compuesto 7, éster reactivo B (200 mg, 0,52 mmol) en DMF (10 ml) con trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmol) se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La solución de reacción se diluyó con salmuera, y se extrajo con (3 x 50 ml). Las capas orgánicas mezcladas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante HPLC (columna C18) dio lugar al producto 8 (0,2 g, 87%) siendo éste un sólido blanco, y el producto de lactona 9 (15,4 mg, 7,3%) siendo éste un sólido blanco. LC-MS (CI) *m/z* 489,1 (MH^+)

Ejemplo 96



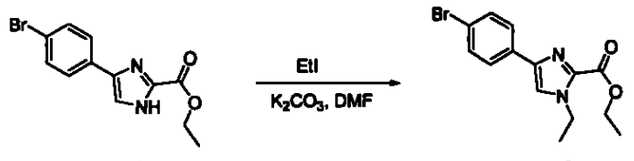
[00529] A una solución de etil tiooxamato (10,0 g, 75 mmol) en diclorometano (400 ml) se le añadió lentamente trimetiloxonio tetrafluoborato (13,1 g, 89 mmol) a 0°C. Tras 10 minutos, se

retiró el baño de hielo, y la mezcla de reacción se dejó agitando durante la noche. Se retiró el disolvente hasta obtener 18,0 g del producto **2** siendo éste un sólido blanco, que se utilizó sin ninguna purificación posterior.



2 3

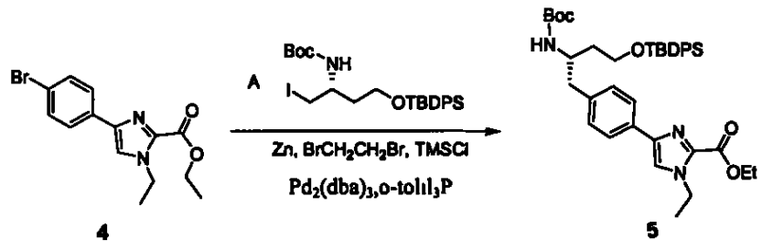
[00530] Una mezcla de clorhidrato 2-amino-4'-bromo acetofeno (10,0 g, 40 mmol), acetato sódico (16,4 g, 200 mmol), ácido acético (11,5 ml, 200 mmol) y del compuesto **2** (19,2 g, 80 mmol) en dioxano (70 ml) se agitó a 65°C hasta que el TLC mostró que no quedaba resto del compuesto **2** (sobre 2 horas). La mezcla de reacción se neutralizó cuidadosamente con una solución $NaHCO_3$ saturada, y se extrajo con etil acetato. La solución orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida dio lugar al producto **3** (9,11 g, 79%) siendo éste un sólido blanco.



3 4

[00531] A una solución del compuesto **3** (5,307 g, 18 mmol) en DMF (15 ml) se añadió K_2CO_3 (3,73 g, 27 mmol) y yodoetano (3,5 ml, 43,2 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante tres

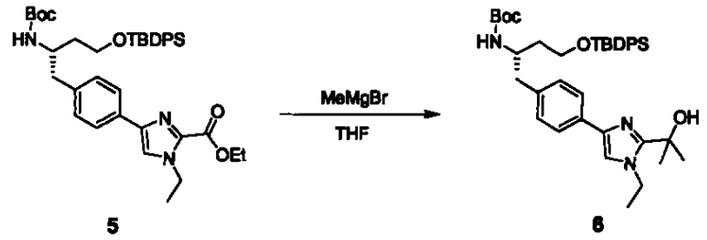
horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4, y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (Hexanos/EtOAc 50:50) dio lugar al producto **4** (3,2 g, 55%) siendo éste un sólido blanco.



4 5

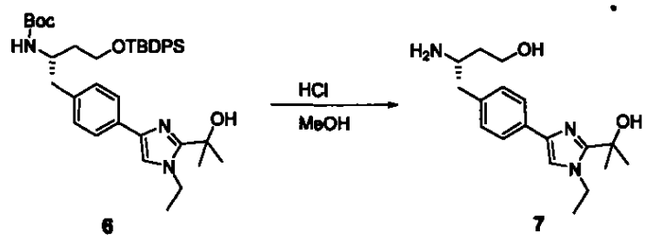
[00532] A una suspensión de polvo de zinc (3,90 g, 59,6 mmol) en DMF seco y desgasificado (10 ml) se añadió 1,2 de dibromoetano (308 µl, 3,58 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó utilizando una pistola de aire caliente durante unos 30 segundos hasta que el gas se empezó a desprender de la solución, indicando así la activación del zinc. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y a continuación se añadió TMSCl (92 µl, 0,735 mmol), y dejándose agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a la solución de zinc una solución del compuesto de yodo A (6,6 g, 11,9 mmol) en DMF desgasificado, la mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Después se añadió una solución del compuesto **4** (3,2 g, 9,93 mmol) en DMF desgasificado mediante una jeringa, y a continuación se añadió $Pd_2(dba_3)$ (223 mg, 0,244 mmol) y tri-o-tolilfosfina (302 mg, 0,992 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora a temperatura ambiente, y después a 60°C durante dos horas. La reacción se completó como se mostró por TLC. La

solución se enfrió con salmuera y se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas mezcladas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:Hex 1:1) dio lugar al producto **5** (5,43 mg, 82 %) siendo éste un aceite incoloro.



5 **6**

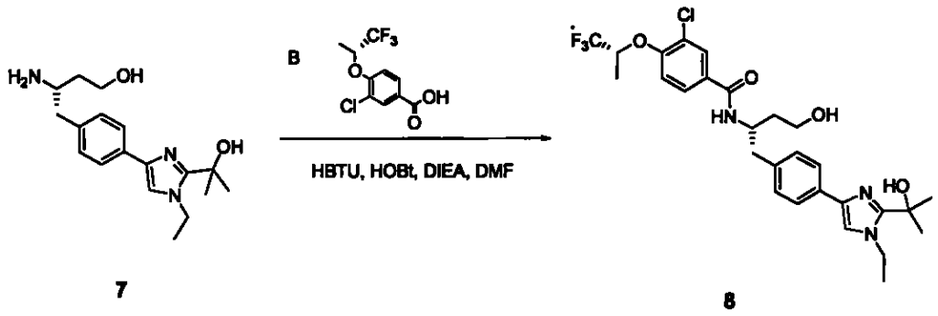
[00533] A una solución del compuesto **5** (5,43 g, 8,1 mmol) en THF (50 ml) se añadió, mediante goteo, una solución de bromuro en éter MeMgBr (9,0 ml, 27 mmol) a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se completó en 10 minutos mediante TLC. La solución se enfrió mediante una solución acuosa de cloruro de amonio mientras estaba en hielo, se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las capas orgánicas mezcladas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. La purificación mediante cromatografía en columna (Hexanos/EtOAc 1:1) dio lugar al producto **6** (4,86 g, 91%) siendo éste un aceite incoloro.



6 **7**

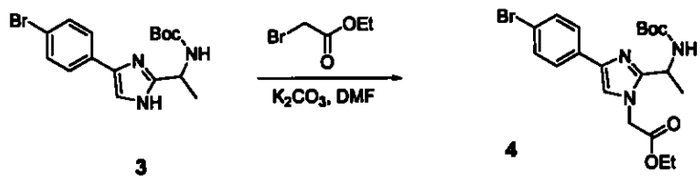
[00534] Una mezcla del compuesto **6** (4,86 g, 7,4 mmol), y 18 ml de HCl (4M disueltos en Dioxano) disueltos en MeOH (10,0 ml) se

agitó a temperatura ambiente durante una hora, y se calentó a continuación a 60°C durante 30 min. Se completó la reacción por medio de TLC y CL/EM. Se eliminó el disolvente dando lugar al producto **7**, el cual se empleó directamente en el paso siguiente.



7 **8**

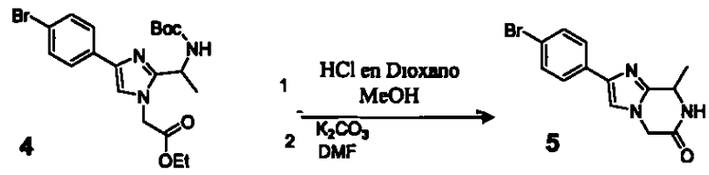
[00535] Una mezcla de ácido B (677 mg, 2,51 mmol), HBTU (3,6 g, 9,49 mmol), HOBT (1,45 g, 9,46 mmol) y DIEA (2,20 ml, 12,6 mmol) disueltos en DMF (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante un minuto, añadiendo a continuación a la mezcla el producto **7** (1,0 g, 3,14 mmol). La reacción se completó en una hora por medio de TLC y CL/EM. La solución quedó dividida en EtOAc y salmuera, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y aumentaron su concentración. La purificación con HPLC dio lugar al producto **8** (390 mg), un sólido blanco.



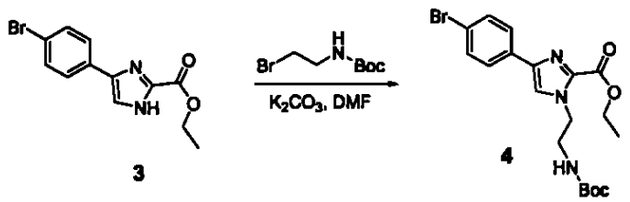
3 **4**

[00536] A una solución del compuesto **3** (2,66 g, 7,27 mmol) en DMF (15 ml) se le añadió K_2CO_3 (2,00 g, 15 mmol) y

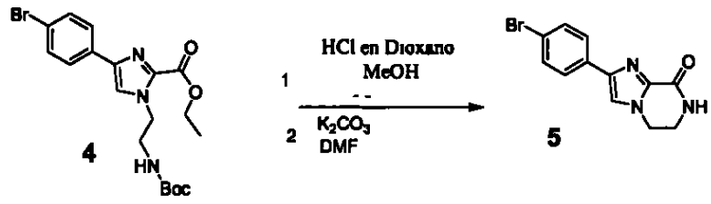
etilbromoacetato (1,61 ml, 14,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre Na_2SO_4, y aumentaron su concentración. La purificación por medio de cromatografía en columna (Hexanos/EtOAc 50:50) dio lugar al producto **4** (3,02 g, 91%).



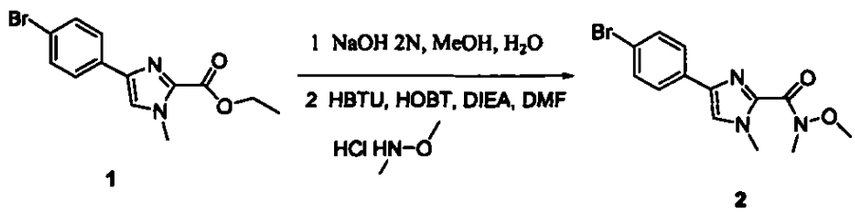
[00537] A una solución del compuesto **4** (3,02 g, 6,7 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió una solución de HCl (4,0M) en Dioxano (7,0 ml) y se agitó a 60°C durante una hora. La mezcla se concentró y no se hizo ninguna purificación. El aceite resultante se disolvió en DMF (15 ml), se añadió K_2CO_3 (2,0 g, 14,7 mmol), y se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla se disolvió con agua y se concentró con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre Na_2SO_4 aumentaron su concentración. La purificación por medio de cromatografía en columna (Hexanos/EtOAc 50:50) dio lugar al producto **5** (1,80 g, 88%).



[00538] A una solución del compuesto **3** (5,000 g, 17 mmol) en DMF (15 ml) se añadió K_2CO_3 (3,51 g, 26 mmol) y Boc-2-aminoetilbromuro (4,56 g, 20,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 3 horas. Se diluyó la mezcla en agua y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y secaron sobre Na_2SO_4, aumentando su concentración. La purificación por medio de cromatografía en columna (Hexanos/EtOAc 50:50) dio lugar al producto **4** (4,08 g, 55%) como un sólido blanco.

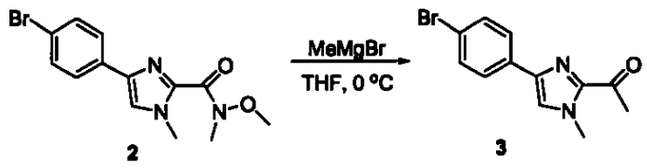


Ejemplo 97



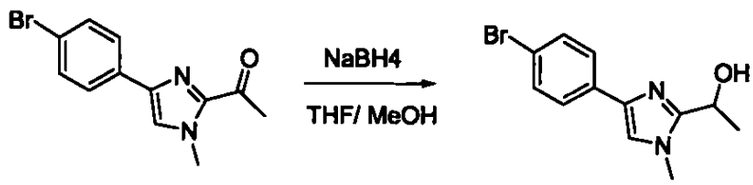
[00539] A una solución del compuesto **1** (10,7 g, 34,6 mmol) en MeOH / H_2O (60 ml/20 ml) se añadió NaOH (2N, 20,8 ml, 41,6 mmol). Tras ser agitada a 50°C durante 2 h, se aumentó su concentración y fue sometida a un vacío que dio lugar a 10,3 g de un sólido amarillo claro (LRMS ($M-H^+$) *m/z* 278,9), que se utilizó para el paso siguiente sin más purificación. A una solución de la mezcla

sin purificar en DMF (50 ml) se añadieron sucesivamente clorhidrato de N,O- dimetilhidroxilamina (4,0 g, 40,7 mmol), HBTU (4,0 g, 40,7 mmol), HOBT (6,2 g, 40,7 mmol) y DIEA (6,0 ml, 40,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución quedó entonces dividida en EtOAc y H_2O. Las capas orgánicas se lavaron con NaOH (1N), y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna ultrarrápida usando una mezcla de hexanos y EtOAc para dar el producto **2** (8 g, 72%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 324,0.



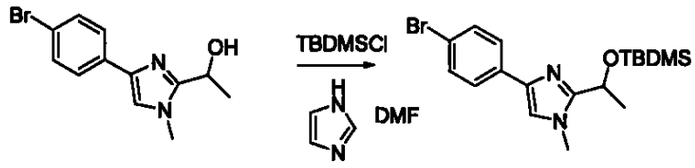
2 3

[00540] A una solución del compuesto **2** (3,7 g, 11,4 mmol) en THF (40 ml) se añadió unas gotas de MeMgBr en Et_2O (3M, 11,4 ml, 34,2 mmol) a 0°C. La mezcla fue agitada a 0°C durante 30 min. La solución se enfrió mediante NH_4Cl saturado a 0°C y se diluyó entre EtOAc y H_2O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró, dando lugar al producto **3** (3,0 g, 94%) sin sufrir ninguna purificación. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 279,0.



3 4

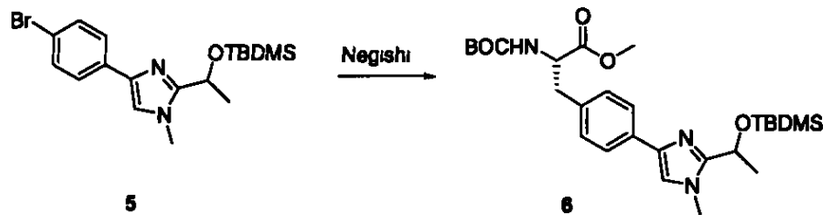
[00541] A una solución del producto **3** (3,0 g, 10,8 mmol) en THF / MeOH (10 ml / 10 ml) se añadió lentamente $NaBH_4$ (407 mg, 10,8 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min, se enfrió mediante NH_4Cl saturado y se separó en EtOAc y H_2O. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró para dar lugar al compuesto **4** (3,0 g, 99%), que se utilizó sin más purificación. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 281,0.



4 5

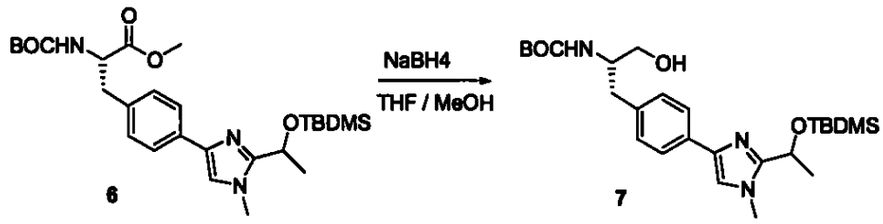
[00542] A una solución del producto **4** (3,0 g, 10,7 mmol) en DMF (20 ml) se añadió TBDMSCl (1,6 g, 10,7 mmol), imidazol (726 mg, 10,7 mmol) y DMAP (271 mg, 21,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución quedó separada en EtOAc y H_2O. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado, H_2O y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna empleando una mezcla de hexanos y EtOAc para dar lugar al

producto **5** (3,5 g, 83%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 395,1.



5 6

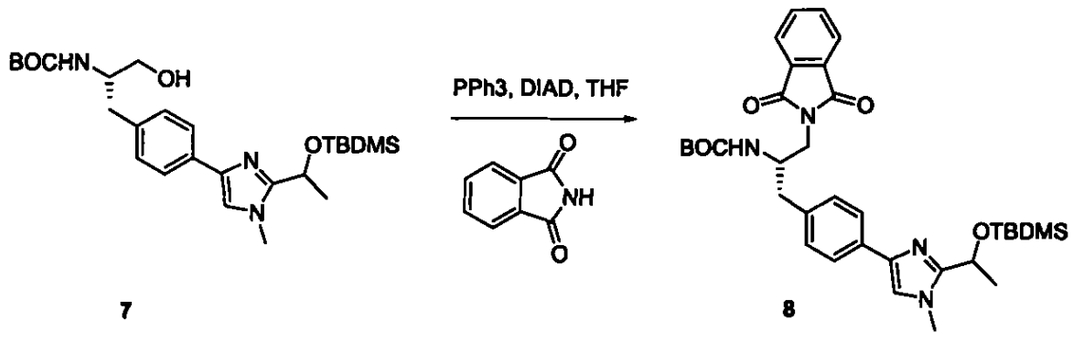
[00543] A una suspensión de Zn (4,8 g, 74,4 mmol) en DMF (20 ml) se añadió $BrCH_2CH_2Br$ (320 µl, 3,7 mmol). La mezcla se calentó con pistola de aire caliente durante 4 min. Después de enfriarse la solución, se añadió trimetilclorosilano (95 µl, 0,74 mmol). 30 minutos después, se añadió BOC-ß-iodo-Ala-OMe (5,2 g, 16,0 mmol) y la mezcla obtenida de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A esta mezcla se añadió después Pd_2 (dba)$_3$ (243 mg, 0,27 mmol), (O-Tol)$_3$P (269 mg, 0,88 mmol) y el compuesto **5** (3,5 g, 8,9 mmol). La mezcla se calentó a 50°C durante 2h, se enfrió y se filtró a través de Celite. La solución se dividió en EtOAc y H_2O. Se lavó la capa orgánica con salmuera, secó sobre Na_2SO_4, filtró y concentró. El residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna empleando una mezcla de hexanos y EtOAc para dar el producto **6** (3,3 g, 72%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 518,2.



6 7

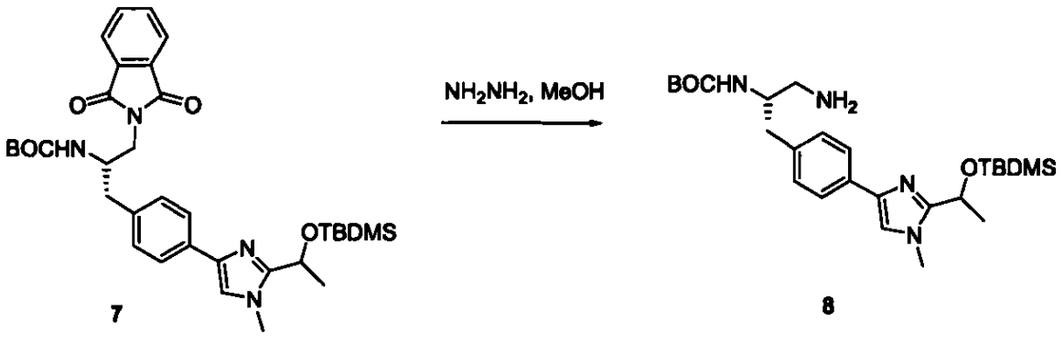
[00544] A una solución del compuesto **6** (3,3 g, 6,4 mmol) en THF (20 ml) se añadió progresivamente LAH (1M, 6,4 ml, 6,4 mmol) a

0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 20 min, se enfrió con H_2O (240 µl), NaOH (3N, 240 µl), H_2O (720 µl), y se filtró. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna usando una mezcla de hexanos y EtOAc hasta obtener el producto **7** (1,57 g, 50%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 490,2.

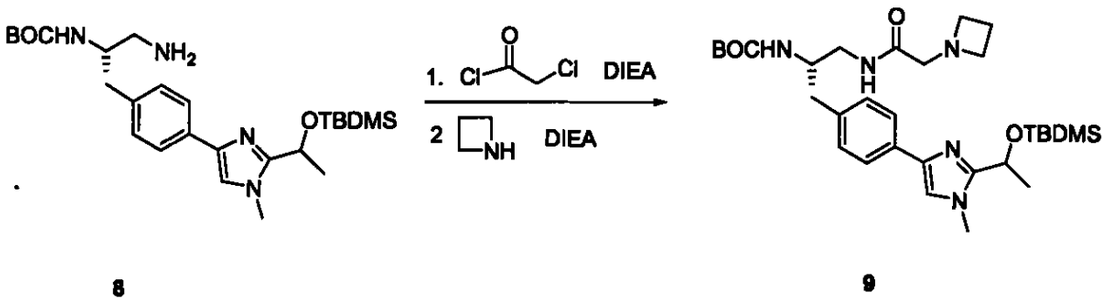


7 **8**

[00545] A una solución del compuesto **7** (1,57g, 3,2 mmol) en THF (20 ml) se añadieron PPh3 (1,0 g, 3,9 mmol), DIAD (746 µl, 3,9 mmol) y phtalimida (567 mg, 3,9 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, durante las cuales fue monitorizada por CLMS, la reacción quedó dividida en EtOAc y H_2O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo fue purificado por medio de cromatografía en columna, utilizando una mezcla de hexanos y EtOAc que dio lugar al compuesto **8** (2,0 g, 99%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 619,2.

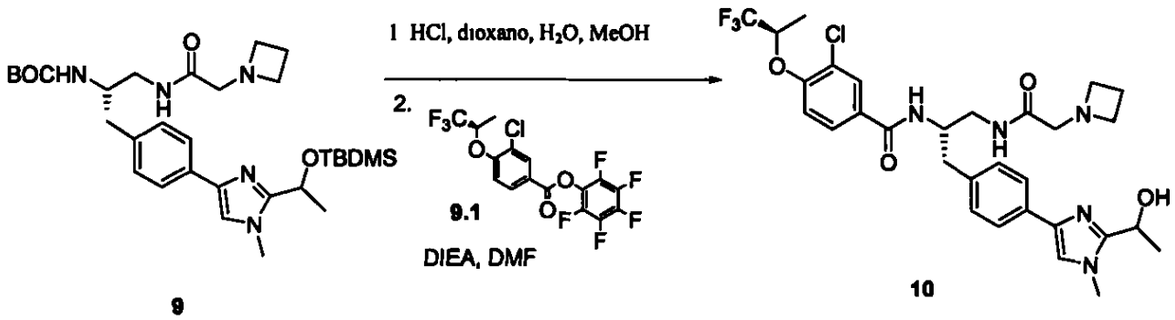


[00546] A una solución del compuesto **7** (2 g, 3,2mmol) en MeOH (15 ml) se añadió NH_2NH_2 (1,01 ml, 32,3 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas aproximadamente, la solución se precipitó, filtró y se lavó con CH_2Cl_2, MeOH. La capa orgánica se concentró para obtener el compuesto **8** (2,5 g), que se utilizó sin más purificación. LRMS ($M+H^+$) *m/z* 489,2.

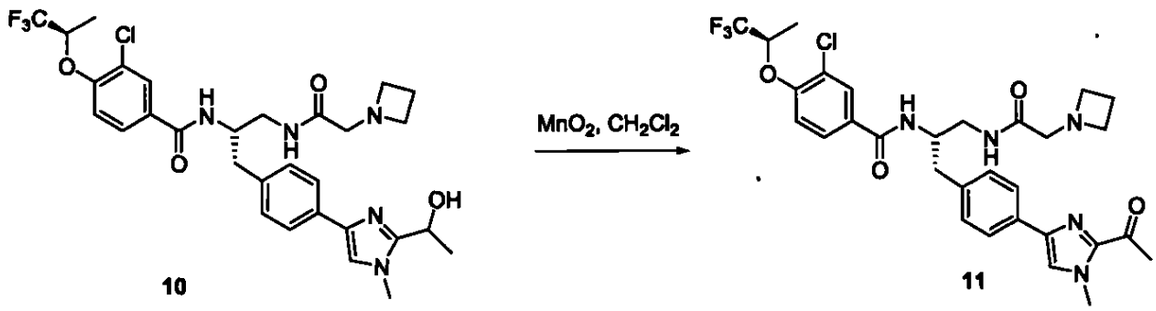


[00547] A una solución del compuesto **8** (1,5g, 3,1 mmol) en CH_2Cl_2 / CH_3CN (15 ml /15 ml) se añadió DIEA (588 µl, 3,4 mmol) y cloruro de cloroacetilo (269 µl, 3,4 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 10 min, se añadieron azetidina (2 ml, 30,7 mmol) y DIEA (2,7 ml, 15,3 mmol). La mezcla obtenida de la reacción fue agitada durante toda la noche. La

solución se concentró y diluyó formando EtOAc y H_2O. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna empleando una mezcla de hexanos y EtOAc, que dio lugar al compuesto **9** (900 mg, 51%) LRMS ($M+H^+$) *m/z* 586,3.



[00548] A un MeOH (1 ml) de **9** (900 mg, 1,53 mmol) se le añadieron HCl en dioxano (4 N, 2 ml) y HCl en H_2O (2 N, 1 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, y se concentró para darle una apariencia sólida blanca para el siguiente paso de acoplamiento. A la solución DMF (10 ml) del componente sin purificar se le añadieron **9,1** (665 mg, 1,53 mmol) y DIEA (800 µl, 4,59 mmol). La mezcla se mezcló a temperatura ambiente durante 1 hora y se partió en EtOAc y H_2O. La fase orgánica se limpió con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se lavó con HPLC de fase reversa para obtener **10** (600 mg, 63 %). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 622,2.



[00549] A una solución de **10** (160 mg, 0,24 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió MnO_2 (416 mg, 4,8 mmol). La suspensión se agitó durante 14 horas. La mezcla de la reacción se filtró, y el resultado se concentró y purificó con HPLC de fase reversa utilizando una mezcla de acetonitrilo y H_2O para opbtener **11** (90 mg, 60%). LRMS ($M+H^+$) *m/z* 620,1.

Ejemplo 98

[00550] Los siguientes compuestos se prepararon utilizando los procedimientos descritos anteriormente:

Nombre	MS (m/z)
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida	498,1
N-{1-[4-(8-isopropenil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	555,2
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-propil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(isopropoxi)-benzamida	541,2

N-[1-(4-{2-[1-(acetil-metil-amino)-etil]-1-etil-1H-imidazol-4-il}-benzil)-3-hidroxi-propil]-3-cloro-4-(2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi)-benzamida	555,2
N-(1-{4-[2-[1-(acetil-metil-amino)-etil]-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	546,2
N-{1-[4-(8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	555,3
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-isopropil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	595,2
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida	610,2
N-(2-(2-dimetilamin-acetilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	489,2
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-2-metil-propil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida	629,2
N-{1-[4-(8-cloro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-butil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	639,2
N-(2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	567,2
N-(2-(2-amino-2-metil-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-	527,2

imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	
N-(1-{3-fluor-4-[2-(1-metil-1hidroxi-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	532,2
N-{1-[2-fluor-4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	528,2
N-{1-[4-(8-acetil-5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	569,2
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-2-metil-propil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	595,1
N-(1-{4-[2-t-butil-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	503,3
N-(2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	582,2
N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-carbamoil-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	512,1
N-(1-{4-[2-isobutiril-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	514,3
N-(1-{3-fluoro-4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-	533,3

benzamida	
N-[1-[4-(8-Bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-2-(2-oxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	568,2
N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida	527,1 (negativo)
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-(2,2,2-trifluoretil)-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	541,2
N-[1-[4-(2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-il)-benzil]-2-(2-hidroxi-acetilamino)-etil]-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	568,2
N-(1-{4-[2-acetil-1-(2-metoxietil)-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	528,2
N-(2-(2-amino-propionilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	503,2
N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	512,2
N-(1-{4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	511,1
N-(1-{4-[2-acetil-1-propil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	512,2

N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	484,1
N-(2-(2-amino-propionilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	582,2
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida	586,1
N-(1-{3-fluoro-4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida	513,1
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	559,2
N-(1-{4-[2-(1-formilamino-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	489,2
N-(2-(2-hidroxi-acetilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	527,1
N-(1-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	490,2
N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-carbamoil-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	505,2
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-	502,1

isopropoxi-benzamida	
N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-carbamoil-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	516,1
N-(1-{3-fluoro-4-[2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	498,1
N-(1-{4-[2-propionil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	537,1
N-(2-(2-hidroxi-acetilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	499,1
N-(1-{4-[2-(3-hidroxi-pent-3-il)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	542,3
N-(2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	552,1
N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-carbamoil-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	514,2
N-(1-{4-[2-(1-hidroxipropil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	497,1
N-(2-(2-hidroxi-acetilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	538,1

N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida	526,2
N-{1-[4-(8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-carbamoil-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	514,2
N-{1-[2-fluor-4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	559,2
N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida	546,1
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida	527,2
N-(1-{2,3,5,6-tetrafluor-4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	493,2
N-(1-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	568,1
N-{1-[4-(8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-carbamoil-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	473,3
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-2-metil-propil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	500,2

491

N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	528,2
N-(1-{4-[2-acetil-1-isopropil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	512,2
N-(1-{4-[2-trifluormetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	512,2
N-(1-hidroxi-1-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-fenil}-4-hidroxi-butil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	539,2
N-[1-[4-(8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-2-(3-metil-ureido)-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	491,2
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1metil-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	610,2
N-[1-[4-(2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-benzil]-2-(3-metil-ureido)-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	501,3
N-(1-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-ciclobutoxi-benzamida	527,2
N-(1-{4-[2-(metilsulfonil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	570,1

492

N-[1-[4-(8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-2-ureido-etil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	527,2
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-2,2-dimetil-propil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	513,1
N-(1-{4-[2-(1-hidroxi-1metil-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi) -benzamida	554,1
N-(2-(2-amino-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	568,2
N-(2-(2-hidroxi-propionilamino)-1-{4-[8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	593,2
N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-propil}-2,3-dichhloro-4-isopropoxi-benzamida	552,1
N-(1-{4-[2-acetil-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida	547,1
N-{1-[4-(5-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	474,2
N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-(isopropilamino)-benzamida	478,1

N-(1-{4-[2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-2-amino-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	622,2
N-{1-[4-(8-(1-metil-1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	543,1
N-(1-{4-[2-(1-(metoxicarbonilamino)-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	611,2
N-(2-(2-hidroxi-acetilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	625,2
N-{1-[4-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	511,2
N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-(isopropilamino)-benzamida	491,1
N-(2-(3-amino-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	513,3
N-{1-[2,6-difluoro-4-(8-metil-5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-propil}-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	579,1
N-[1-[4-(8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-2-(2-oxo-imidazolidinil)-etil]-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	556,2

N-[1-[4-(2-(1-hidroxi-1-metil-etil)-1-metil-1H-imidazol-4-il)-benzil]-2-(2-amino-propionilamino)-etil]-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	526,2
N-(1-{4-[2-acetil-1-butil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	554,2
N-(1-{4-[2-(1-acetilamino-etil)-1-etil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-2-carbamoil-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	475,5
N-(1-{4-[4-t-butil-1H-imidazol-2-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	503,3
N-(2-(2-hidroxi-propionilamino)-1-{4-[8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	566,1
N-(1-{4-[2-isobutiril-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-(2,2,2-trifluoro-1-metil-etoxi)-benzamida	518,2
N-(1-{4-[2-t-butil-1-(2-aminoetil)-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	513,1
N-(2-(2-dimetilamino-acetilamino)-1-{4-[8-carbamoil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	556,1
N-(2-(2-amino-acetilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	513,2
N-(2-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-fenil}-1-	530,3

(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-etil)-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	
N-[1-[4-(2-t-butil-1-metil-1H-imidazol-4-il)-benzil]-2-hidroxi-3-azido-propil]-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	489,2
N-{1-[4-(8-(1-hidroxi-etil)-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-propil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	498,1
N-(1-{4-[5-t-butil-4-metil-1H-imidazol-2-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	581,1
N-{1-[4-(8-metil-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-benzil]-3-hidroxi-butil}-3-ciano-4-isopropoxi-benzamida	489,2
N-(2-(2-amino-propionilamino)-1-{4-[8-bromo-imidazo[1,2-a]piridin-2-il]-benzil}-etil)-3-cloro-4-isopropoxi-benzamida	483,2
N-(1-{4-[2-acetil-1-metil-1H-imidazol-4-il]-benzil}-3-hidroxi-propil)-3-cloro-4-isopropilamino-benzamida	475,5

Ejemplo 99

Inhibición de la viabilidad celular en líneas celulares tumorales tratadas con inhibidores de la cinesina mitótica.

[00551] Materiales y soluciones:

- Células: SKOV3, Cáncer de ovarios (humanas).
- Medios: Rojo fenol libre RPMI + 5% suero fetal bovino + 2 mM L-glutamina.
- Agente colorimétrico para determinar la viabilidad celular:

compuesto de tetrazolio Promega MTS.

- Compuesto de control de muerte celular máxima: Topotecan, 1µm.

Procedimiento: Día 1 - Cultivo celular:

[00552] Se lavaron las células SKOV3 adheridas con 10 ml de PBS, y después se añadieron 2 ml de tripsina al 0,25% y se incubaron durante 5 minutos a 37°C. Se enjuagaron las células del matraz utilizando 8 ml de medio (rojo fenol libre RPMI+ 5% FBS) y se transfirieron a un nuevo frasco. La concentración celular se determinó utilizando un contador Coulter y se calculó el volumen adecuado de células para obtener 1000 células/100 µl. Se añadió 100 µL del medio de suspensión celular (ajustado a 1000 células/100 µl) a todos los agujeros de las placas de 96 agujeros, y después se incubaron de 18 a 24 horas a 37°C, con una humedad del 100%, y con el 5% de CO_2, permitiendo que las células se adhiriesen a las placas.

Procedimiento: Día 2 - Adición del compuesto:

[00553] A una columna de los agujeros de un bloque de ensayo esterilizado mediante autoclave se le añadieron inicialmente 2,5 µl de compuesto(s) de pruebas con 400X, la concentración máxima deseada. Se añadió a otros agujeros 1,25 µl de Topotecan 400X (400 µm) (se extrajeron sobredosis de dichos agujeros para estudiar la absorbancia de las células muertas y el vehículo). Se añadieron 500 µl de medio sin DMSO a los agujeros que contenían el compuesto de prueba, y 250 µl a los agujeros con

Topotecan. Se añadieron 250 µl de medio + 0,5% DMSO al resto de los agujeros, en los que se diluyó en serie el/los compuesto(s) de prueba. Desde el bloque de pruebas se colocaron, en fila, réplicas (duplicados) del medio que contenía el compuesto en las placas correspondientes. Las placas con células se incubaron durante 72 horas a 37 °C, con un 100% de humedad, y el 5% de CO_2.

Procedimiento: Día 4 - Adición de MTS y lectura de sobredosis:

[00554] Se retiraron las placas de la incubadora y se añadieron 40 µl MTS/PMS a cada agujero. Las placas se incubaron después durante 120 minutos a 37°C, con un 100% de humedad, y el 5% de CO_2, y más tarde se procedió a la lectura de las sobredosis a 490 nM después de 5 segundos en un ciclo de agitación en un espectrofotómetro de 96 agujeros.

Análisis de datos

[00555] Se calculó el % normalizado del control (absorbancia-fondo) y se utilizó un XLfit para generar una curva dosis-respuesta de la que se pudiera determinar la concentración de compuesto necesaria para inhibir la viabilidad al 50%. Los compuestos del presente mostraron actividad cuando se comprobaron mediante este método.

Ejemplo 100

Aplicación de un inhibidor de la cinesina mitótica

[00556] Se pusieron células tumorales humanas Skov-3 (ováricas) en placas con 96 agujeros en densidades de 4.000 células por agujero, y se dejó que se adhirieran durante 24 horas, y se trataron con varias concentraciones de los compuestos de prueba

durante 24 horas. Las células se fijaron en una solución de formaldehído al 4% y se tiñeron anticuerpos antitubulina (reconocidos mediante un anticuerpo secundario marcado fluorescentemente) y tinte Hoechst (que tiñe el DNA).

[00557] La inspección visual reveló que los compuestos causaron la interrupción del ciclo celular.

Ejemplo 101

Inhibición de la proliferación celular en líneas celulares tumorales tratadas con inhibidores de la cinesina mitótica.

[00558] Las células se colocaron en placas de 96 agujeros en densidades de 1.000 a 2.500 células por agujero y se les permitió adherirse/crecer durante 24 horas. Después fueron tratadas con varias concentraciones del compuesto durante 48 horas. El momento en el que se añadieron los compuestos se considera T_0. Para determinar el número de células viables en T_0 y el número de células que quedaban tras 48 horas de exposición al compuesto, se utilizó una prueba basada en el tetrazolio y se usó el reactivo 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS) (I.S> Patente No. 5,185,450) (véase el catálogo del producto de Promega N° G3580, CeIlTiter 96® AQ_{ueous} One Solution Cell Proliferation Assay). El número de células que quedaban tras 48 horas se comparó con el número de células viables en el momento de la adición, permitiendo así el cálculo de la inhibición del crecimiento.

[00559] El crecimiento en las 48 horas de las células en los agujeros de control tratados solamente con el vehículo (DMSO 0,25%) se considera como crecimiento 100% y se compara con ellos

el crecimiento de las células en agujeros con compuestos. Los inhibidores de la cinesina mitótica inhibieron la proliferación de células en las líneas celulares tumorales de ovario humano (SKOV-3).

[00560] Se calculó una Gi_{50} representando la concentración de compuesto en μM vs. el porcentaje de crecimiento celular en los agujeros tratados. La Gi_{50} calculada para el compuesto es la concentración estimada a la que se inhibe el crecimiento celular al 50% comparada con el control, es decir, la concentración a la cual:

$100 \times [(Tratados_{48} - T_0) / (Control_{48} - T_0)] = 50$.

[00561] Todas las concentraciones de compuestos se analizaron por duplicado y se hizo la media de los controles sobre 12 agujeros. Se utilizó un trazado de placas de 96 agujeros muy similar y el esquema de cálculo de Gi_{50} se utiliza en el National Cancer Institute (véase Monks, et al., J. NatI. Cancer Inst. 83:757-766 (1991)). No obstante, el método por el que el National Cancer Institute cuantifica el número de células no utiliza MTS, sino métodos alternativos.

Ejemplo 102

Cálculo de IC_{50}:

Para medir la IC_{50} de una composición se utiliza una prueba de ATPasa. Se utilizan las siguientes composiciones: la Solución 1 consiste en sal de potasio fosfoenolpiruvato 3 mM (Sigma P-7127), ATP 2 mM (Sigma A-3377), IDTT 1 mM (Sigma D-9779), 5 μm de paclitaxel (Sigma T-7402), 10 ppm de reactivo antiespuma 289 (Sigma A-8436), Pipes/KOH 25 mM ph 6,8 (Sigma

P6757), MgC12 2 mM (VWR JT400301), y EGTA 1 mM (Sigma E3889). La Solución 2 consiste en NADH 1 mM (Sigma N8129), 0,2 mg/ml de BSA (Sigma A7906), 7 U/ml de piruvato cinasa, 10 u/ml de L-lactato deshidrogenasa (Sigma P0294), dominio motor de una cinesina mitótica 100 nM, 50 µg/ml de microtúbulos, DTT 1 mM (Sigma D9779), 5 µm de paclitaxel (Sigma T-7402), 10 ppm de reactivo antiespuma 289 (Sigma A-8436), Pipes/KOH 25 mM pH 6,8 (Sigma P6757), MgC12 2 mM (VWR JT4003-01), y EGTA 1 mM (Sigma E3889). Las diluciones en serie (de 8 a 12 diluciones dobles) de la composición se realizaron en una placa microtituladora de 96 agujeros (Corning Costar 3695) usando la Solución 1. Tras la dilución en serie, cada agujero tiene 50 µl de Solución 1. La reacción comienza al añadir 50 µl de Solución 2 a cada agujero. Esto puede realizarse mediante una pipeta multicanal bien de forma manual o por medio de dispositivos mecánicos de manipulación de líquidos. La placa microtituladora se pasa después a un lector de absorbancia de microplacas y se toman múltiples lecturas de absorbancia de cada agujero a 340 nM en el modo cinético. La tasa que se observó, que es proporcional a la tasa de ATPasa, se representa como una función de la concentración del compuesto. Para la determinación estándar de la IC_{50}, los datos obtenidos se ajustan a la siguiente ecuación de cuatro parámetros utilizando un programa de ajuste no lineal (p. ej., Grafit 4):

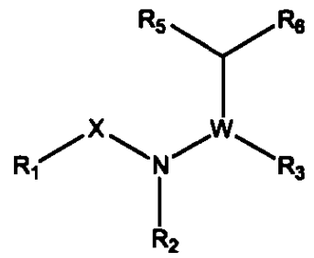
$$y = \frac{\text{Rango}}{1 + \left(\frac{x}{IC_{50}}\right)^{s}} + \text{Fondo}$$

en la que "y" es la tasa observada y "x" la concentración del compuesto.

[00562] Se observó que otras entidades de esta clase inhibían la proliferación celular, aunque los valores de IC_{50} variaran. Los valores de IC_{50} de las entidades químicas analizadas oscilaban de 200 nM a más de la mayor cantidad de concentración analizada. Con esto queremos decir que aunque la mayoría de las entidades químicas que inhibieron bioquímicamente la actividad de cinesina mitótica inhibieron la proliferación de células, por alguna razón, a la más alta concentración analizada (por lo normal unos 20 µm), el crecimiento celular se inhibió menos del 50%. Muchas de las entidades químicas tienen valores de IC_{50} inferiores a 10 µm, y varias tienen valores de IC_{50} inferiores a 1 µM. Los compuestos antiproliferativos que se han aplicado con éxito clínicamente para el tratamiento del cáncer (quimioterapia) tienen IC_{50} que varían enormemente. Por ejemplo, en las células A549, la IC_{50} del paclitaxel es 4 nM, la de la doxorubicina es 63 nM, la del 5-fluorouracilo es 1 µm, y la de la hidroxiurea es 500 µm (datos proporcionados por el National Cancer Institute, Developmental Therapeutic Program, http://dtp.nci.nih.gov/). Por lo tanto, los compuestos que inhiben la proliferación celular a virtualmente cualquier concentración pueden ser útiles.

REIVINDICACIONES

1. Al menos una entidad química elegida de entre los compuestos de la Fórmula I



Fórmula I

y las sales, solvatos, quelatos, complejos no-covalentes, profármacos, y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables, en las que

R_1 es arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

X es -CO o $-SO_2-$;

R_2 es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido;

W es $--CR_4-$, $-CH_2CR_4-$, o N;

R_3 es $-CO-R_7$, hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, ciano, sulfonilo opcionalmente sustituido, o arilo opcionalmente sustituido;

R_4 es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

R_5 es hidrógeno, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido; alquilo inferior opcionalmente sustituido;

R_6 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterariloxi opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo- opcionalmente sustituido, aminocarbonilo- opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido; y

R_7 es alquilo inferior opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, amino opcionalmente sustituido, aralcoxi opcionalmente sustituido, o alcoxi opcionalmente sustituido;

teniendo en cuenta que si W es N, entonces R_5 no es hidroxilo o amino opcionalmente sustituido, y R_6 no es alcoxi opcionalmente sustituido, ni aralcoxi opcionalmente sustituido, ni heteroaralcoxi opcionalmente sustituido, ni amino opcionalmente sustituido.

2. Al menos una entidad química de la reivindicación 1 en la que R_1 es arilo opcionalmente sustituido.

3. Al menos una entidad química de la reivindicación 2, en la que R_1 es fenilo opcionalmente sustituido.

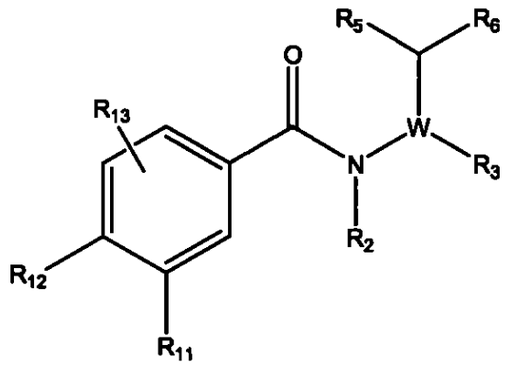
4. Al menos una entidad química de la reivindicación 3, en la que R_1 es fenilo sustituido por uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente de entre heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, sulfonilo, halo, amino opcionalmente sustituido, sulfanilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente

sustituido; acilo, hidroxilo, nitro, ciano, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

5. Al menos una entidad química de la reivindicación 4, en la que R_1 es 3-halo-4-isopropoxi-fenilo o 3-ciano-4-isopropoxi-fenilo.

6. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en las que X es -CO-.

7. Al menos una entidad química de la reivindicación 1 en la que el compuesto de la Fórmula I se escoja de entre los compuestos de la Fórmula II.



(Fórmula II)

en la que

R_{11} es heterociclilo opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido, nitro, ciano, hidrógeno, sulfonilo, o halo;

R_{12} es hidrógeno, halo, alquilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, sulfanilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o heteroariloxi opcionalmente sustituido; y

R_{13} es hidrógeno, acilo, alquilo- opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, halo, hidroxilo, nitro, ciano, amino opcionalmente sustituido, alquilosulfonilo-, alquilosulfonamido-, alquilosulfonilo-, carboxialquilo-, aminocarbonilo-, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo- opcionalmente sustituido.

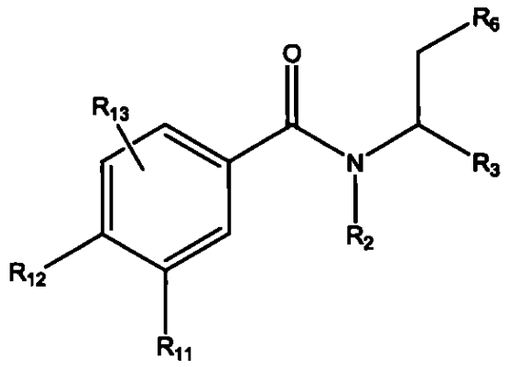
8. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la que W es $-CR_4-$.

9. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la que R_4 es hidrógeno.

10. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en las que R_5 es hidrógeno, hidroxilo, o alquilo opcionalmente sustituido.

11. Al menos una entidad química de la reivindicación 10 en la que R_5 es hidrógeno.

12. Al menos una entidad química de la reivindicación 7 en la que el compuesto de la fórmula II se escoje de entre los compuestos de la Fórmula III.



(Fórmula III)

13. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 en la que R_3 es $-CO-R_7$; hidrógeno; alquilo

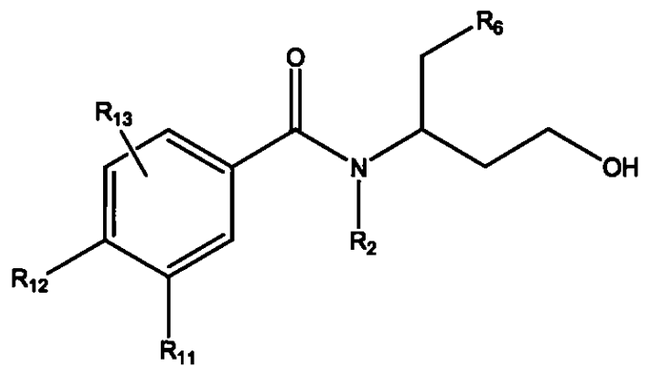
inferior opcionalmente sustituido; ciano; sulfonilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; o heterociclilo opcionalmente sustituido.

14. Al menos una entidad química de la reivindicación 13 que es alquilo inferior opcionalmente sustituido.

15. Al menos una entidad química de la reivindicación 14 en la que R_3 es alquilo inferior que puede sustituirse opcionalmente por un hidroxilo o un éster fosfato del mismo, el alquilo puede sustituirse opcionalmente por un alcoxi inferior, alquilo inferior que puede sustituirse opcionalmente por un grupo amino opcionalmente sustituido, o un alquilo inferior que puede sustituirse opcionalmente por CO-R_7, donde R_7 es hidroxilo o amino opcionalmente sustituido.

16. Al menos una entidad química de la reivindicación 15 en la que R_3 es alquilo inferior que puede sustituirse opcionalmente por un hidroxilo o un éster fosfato del mismo, o un alquilo inferior opcionalmente sustituido por un grupo amino opcionalmente sustituido.

17. Al menos una entidad química de la reivindicación 12 en la que el compuesto de la Fórmula III se escoge de entre los compuestos de la Fórmula IV.

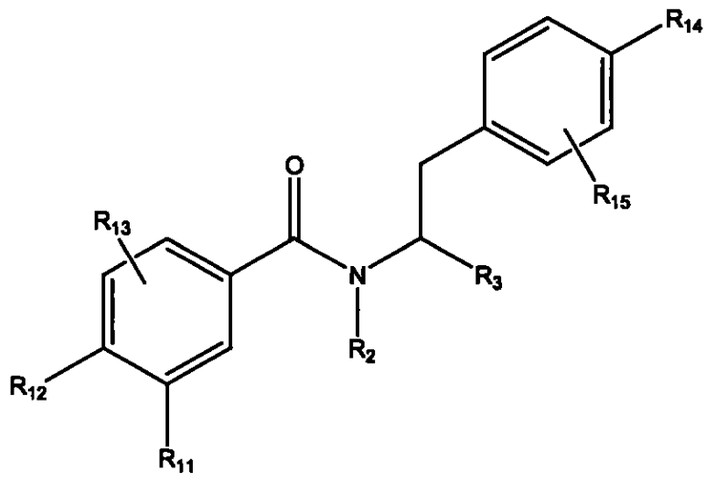


(Fórmula IV)

18. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 en las que R_6 es arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, o alquilo opcionalmente sustituido.

19. Al menos una entidad química de la reivindicación 18 en la que R_6 es fenilo sustituido por uno o dos de los siguientes sustituyentes: heteroarilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, aralcoxi, halo, hidroximetilo-, hidroxi, ciano, alcoxi, fenilo, fenoxi, metilenodioxi, etilendioxi, sulfonilo, aminocarbonil, carboxi, alcoxicarbonilo, nitro, heteroaralcoxi, aralcoxi, y heterociclilo opcionalmente sustituido.

20. Al menos una entidad química de la reivindicación 12 en la que el compuesto de la Fórmula III se escoge de entre los compuestos de la Fórmula V



(Fórmula V)

en la que

R_{14} es heteroarilo sustituido opcionalmente; y

R_{15} se escoge de entre hidrógeno, halo, hidroxilo, y alquilo

inferior.

21. Al menos una entidad química de la reivindicación 20, en la que R_{14} se escoge de entre

7,8-dihidro-imidazo[1,2-c][1,3]oxazin-2-ilo,

3a,7a-dihidro-1H-benzoimidazol-2-ilo,

imidazo[2,1-b]oxazol-6-ilo,

oxazol-4-ilo,

5,6,7,8-tetrahidro-imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo,

1H-[1,2,4]triazol-3-ilo,

2,3-dihidro-imidazol-4-ilo,

1H-imidazol-2-ilo,

imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, pirazol-3-ilo, y

1H-imidazol-4-ilo,

cada una de las cuales puede sustituirse por uno, dos o tres grupos escogidos de entre alquilo inferior opcionalmente sustituido, halo, acilo, sulfonilo, ciano, nitro, amino opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido.

22. Al menos una entidad química de la reivindicación 21 en la que R_{14} se escoge de entre

1H-imidazol-2-ilo,

imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo; y

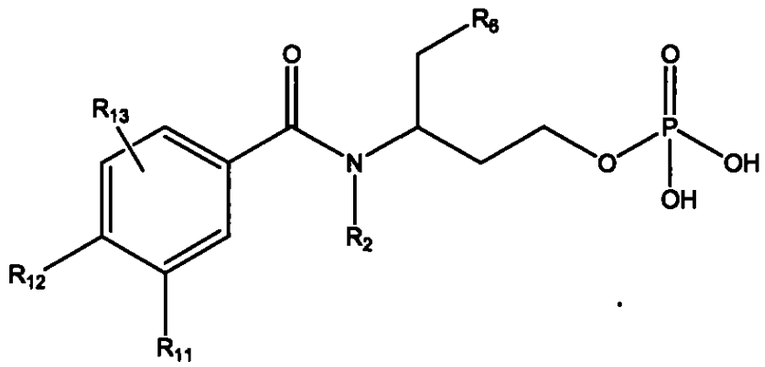
1H-imidazol-4-ilo,

cada una de las cuales puede sustituirse opcionalmente por uno o dos grupos escogidos de entre alquilo inferior opcionalmente sustituido, halo, y acilo.

23. Al menos una entidad química de cualquiera de las

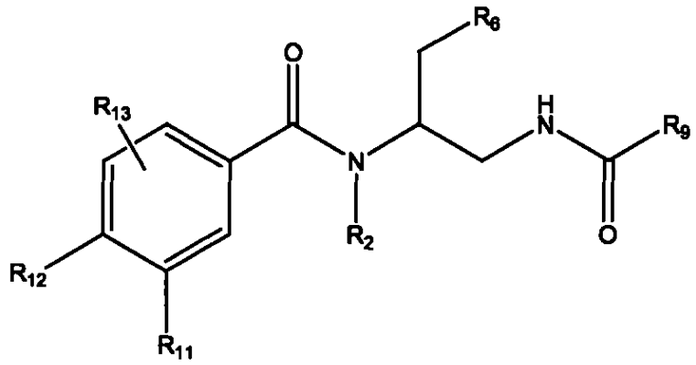
reivindicaciones 20 a 22 en la que R_{15} es hidrógeno.

24. Al menos una entidad química de la reivindicación 12 en la que el compuesto de la Fórmula II se elija de los compuestos de la Fórmula VI



(Fórmula VI)

25. Al menos una entidad química de la reivindicación 12 en la que el compuesto de la Fórmula II se elija de entre los compuestos de la Fórmula VII



(Fórmula VII)

en la que

R_9 se escoge de entre alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido y alquilo inferior opcionalmente

sustituido.

26. Al menos una entidad química de la reivindicación 25 en la que R_9 es alquilo inferior sustituido por hidroxilo o amino opcionalmente sustituido.

27. Al menos una entidad química de la reivindicación 26 en la que R_9 es alquilo inferior sustituido por hidroxilo, amino, N-metilamino, o N,N-dimetilamino.

28. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 27 en las que R_{11} es hidrógeno, ciano, nitro, o halo.

29. Al menos una entidad química de la reivindicación 28 en la que R_{11} es cloro o ciano.

30. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 29 en las que R_{12} es alcoxi inferior opcionalmente sustituido, alquilo inferior opcionalmente sustituido o amino- opcionalmente sustituido.

31. Al menos una entidad química de la reivindicación 30 en la que R_{12} es alcoxi inferior o 2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi.

32. Al menos una entidad química de la reivindicación 31 en la que R_{12} es propoxi o 2,2,2-trifluor-1-metil-etoxi.

33. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicación 7 a 32 en las que R_{13} es hidrógeno.

34. Al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicación 1 a 33 en las que R_2 es hidrógeno.

35. Al menos una entidad química de la reivindicación en sí escogida de entre los compuestos descritos en las Tablas 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 y las sales, solvatos, quelatos, complejos no

covalentes, profármacos, y mezclas farmacéuticamente aceptables de cualquiera de ellos.

36. Al menos una entidad química de la reivindicación 35 que es un éster fosfato de entre los elegidos de los compuestos descritos en las Tablas 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

37. Una composición que incluyo un excipiente farmacéutico y al menos una entidad química de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36.

38. Una composición según la reivindicación 37, en donde dicha composición incluye además un agente quimioterapéutico diferente de cualquier compuesto de la Fórmula I.

39. Una composición según la reivindicación 38, , en donde dicha composición incluye además un taxano, un vinca alcaloide, o un inhibidor de la topoisomerasa I.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad 00-117093- -00000-0000
Fec 2006-11-21 16:12:50 Dep 2020 NUECREACIONE
Tra 11 PATENTEIYII
Eve. 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios 514

512

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [ ] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ] 1
- Descripción de la invención [ ] 61
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ] 2

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 21 de Nov. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www sic gov.co
Bogotá, D C , Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

513

Folio ~~516~~

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a). y/o Representante de
CYTOKINETICS INC.
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	06 117693
	Solicitud internacional	PCT/US2005/015666
	Fecha inicio fase nacional	06/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2370
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 26 DIC. 2006

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

aalvarado