

QF



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREATIVIDADES

09-9317

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: PEPTIDOS MIMETICOS DE SMAC UTILES COMO INHIBIDORES
DE PROTEINAS DE APOPTOSIS (IAP)

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 02 de Febrero de 2009

P2009/000010

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-009317-00000-0000

Fecha: 2009-02-02 16:03:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tre. 11 PATENTE I y II Eje: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 170

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000010

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____ Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCTUS2007/074790

Fecha Julio 31, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/016893

Fecha Febrero 7, 2008

6

Título (54) PEPTIDOMIMETICOS DE SMAC UTILES COMO INHIBIDORES DE
PROTEINAS DE APOPTOSIS (IAP)

Clasificación Internacional (51) C07K 5/06, A61P 35/00, A61K 31/4439, A61K
31/427

Prioridad
SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Agosto 2, 2006

(31) Número de
Solicitud

60/835.000

9

Comprobante de pago No. 6,738 y 09-6,732

Fecha Enero 27 de 2009

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒Poderes, si fuere el caso. *Adjunto copia Simple ver expediente No. 07-026393*☒Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. *Declaración regla 4.13 PCT.*☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

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.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/074790

1. **Mark G. CHAREST,** ✓
165 Mason Street, 3rd Floor,
Greenwich, Connecticut 06830
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense
2. **Christine Hiu-Tung CHEN,** ✓
22 Marivista Avenue, Waltham,
Massachusetts 02451
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense
3. **Zhuoliang CHEN,** ✓
20 Sargent Road, Belmont,
Massachusetts 02478
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China
4. **Miao DAI,** ✓
22 Tisdale Drive, Dover,
Massachusetts 02030
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China
5. **Feng HE,** ✓
276 Massachusetts Avenue
Apt. 311, Arlington,
Massachusetts 02474
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China
6. **Huangshu LEI,** ✓
9 Frontier Way, Durham,
North Carolina 27713
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2007/074790

7. **Ly Luu PHAM,** ✓
185 Brattle Street, Arlington,
Massachusetts 02474
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense
8. **Sushil Kumar SHARMA,** ✓
9 Barkley Terrace,
West Orange, New Jersey 07052
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense
9. **Christopher Sean STRAUB,** ✓
16 Heritage Lane, Stow,
Massachusetts 01775
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense
10. **Run-Ming David WANG,** ✓
167 Cherry Street, Cambridge,
Massachusetts 02139
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense
11. **Fan YANG,** ✓
70 Peach Orchard Road,
Burlington, Massachusetts 01803
Estados Unidos de America
Nacionalidad: China
12. **Leigh ZAWEL,** ✓
13 Patriots Way, Hingham,
Massachusetts 02043
Estados Unidos de America
Nacionalidad: Estadounidense

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 8,738
FECHA : ENERO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-009317- -00000-0000

Fecha: 2009-02-02 18:03:00 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE(VII) Evs. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Fojos: 170

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	26235471	27/01/2009	4,915,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 6,732
FECHA : ENERO 27 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-009317-00000-0000

Fecha: 2009-02-02 16:03:00

Dep. 2020 NUECREACION

Tra. 11 PATENTEIYH

Eva. 378 FASENACIONAL

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 170

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
OLARTE, RAISEBEX	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	20235471	27/01/2009	4,915,600.00

CONCEPTO

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
10	50005-01-01	SOLICITUDES	
		*** REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL	250,000.00
		TOTAL :	250,000.00

SOM: DOSCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Cortinasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Richen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.

D

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.


Votado por:
JORGE E. SERRANO
Gerente 2006

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13. Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182303, (57-1) 6232925.

E-mail: treser1@yahoo.com, No. 8346



Firma
JORGE E. SIERRA
Licencia 376 de 1993

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

10

Carlos R. Olarte
Ana Maria Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Pascual Truillo
Pascual Truillo

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciled in

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

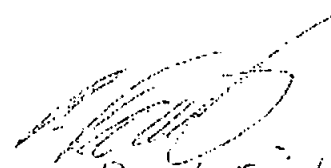
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana Maria Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Leñas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto les faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, asistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaron, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad, País: Basel, Switzerland


Arthur Caron

Pascual Truillo

31

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Riehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4055 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)


Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

12

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified at U. 809, 2010

5. in Basel (Bale)

6. on

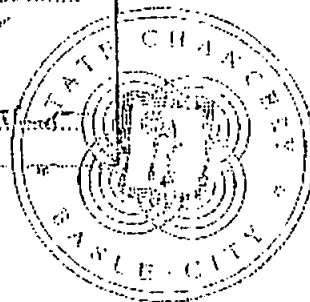
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no.

9. Seal/stamp

10. Signature:

Heidi Fischer



VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application NOVARTIS AG is entitled to claim priority of earlier application No. 60/835,000 by virtue of the following:
VIII-3-1a vi		an assignment from CHAREST, Mark to NOVARTIS AG, dated 07 November 2006 (07.11.2006)
VIII-3-1b vi		an assignment from CHEN, Christine Hiu-Tung to NOVARTIS AG, dated 07 November 2006 (07.11.2006)
VIII-3-1c vi		an assignment from CHEN, Zhuoliang to NOVARTIS AG, dated 07 November 2006 (07.11.2006)
VIII-3-1d vi		an assignment from DAI, Miao to NOVARTIS AG, dated 10 October 2006 (10.10.2006)
VIII-3-1e vi		an assignment from HE, Feng to NOVARTIS AG, dated 16 November 2006 (16.11.2006)
VIII-3-1f vi		an assignment from LEI, Huangshu to NOVARTIS AG, dated 10 October 2006 (10.10.2006)
VIII-3-1g vi		an assignment from PHAM, Ly Luu to NOVARTIS AG, dated 07 November 2006 (07.11.2006)
VIII-3-1h vi		an assignment from SHARMA, Sushil Kumar to NOVARTIS AG, dated 22 November 2006 (22.11.2006)
VIII-3-1i vi		an assignment from STRAUB, Christopher to NOVARTIS AG, dated 07 November 2006 (07.11.2006)
VIII-3-1j vi		an assignment from WANG, Run-Ming David to NOVARTIS AG, dated 07 November 2006 (07.11.2006)

VI-3-15 v)		an assignment from YANG, Fan to NOVARTIS AG, dated 07 November 2006 (07.11.2006)
VIII-3-16 v)		an assignment from ZAWEL, Leigh to NOVARTIS AG, dated 07 November 2006 (07.11.2006)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
7 February 2008 (07.02.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/016893 A1

(51) International Patent Classification:

C07K 5/06 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) A61K 31/427 (2006.01)

Street, Cambridge, Massachusetts 02139 (US). YANG, Pan [CN/US]; 70 Peach Orchard Road, Burlington, Massachusetts 01803 (US). ZAWEL, Leigh [US/US]; 13 Patriots Way, Hingham, Massachusetts 02043 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2007/074790

(74) Agent: BARON, Mark; Novartis, Corporate Intellectual Property, One Health Plaza, East Hanover, New Jersey 07936 (US).

(22) International Filing Date: 31 July 2007 (31.07.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/835,000 2 August 2006 (02.08.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Liechstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(71) Applicant (for AT only): NOVARTIS PHARMA GmbH [AT/AT]; Brunnstrasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHAREST, Mark G. [US/US]; 165 Mason Street, 3rd Floor, Greenwich, Connecticut 06830 (US). CHEN, Christine Hiu-Tung [US/US]; 22 Marivista Avenue, Waltham, Massachusetts 02451 (US). CHEN, Zhuoliang [CN/US]; 20 Sargent Road, Belmont, Massachusetts 02478 (US). DAI, Miao [CN/US]; 22 Tisdale Drive, Dover, Massachusetts 02030 (US). HE, Feng [CN/US]; 276 Massachusetts Avenue, Apt. 311, Arlington, Massachusetts 02474 (US). LEI, Huangshu [CA/US]; 9 Frontier Way, Durham, North Carolina 27713 (US). PHAM, Ly Luu [US/US]; 185 Brattle Street, Arlington, Massachusetts 02474 (US). SHARMA, Sushil Kumar [US/US]; 9 Bakley Terrace, West Orange, New Jersey 07052 (US). STRAUB, Christopher Sean [US/US]; 16 Heritage Lane, Stow, Massachusetts 01775 (US). WANG, Run-Ming David [US/US]; 167 Cherry

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, 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).

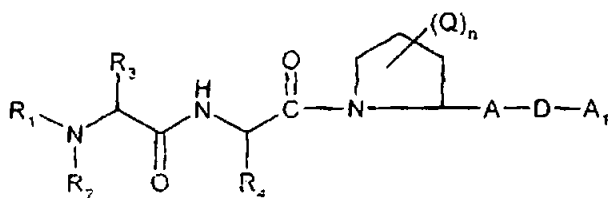
Declaration under Rule 4.17:

— as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(54) Title: SMAC PEPTIDOMIMETICS USEFUL AS IAP INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The present invention is directed to a compound of the formula (I); or pharmaceutically acceptable salts thereof and use of such compounds for treating proliferative diseases such as cancer, in mammals.

16

-1-

SMAC PEPTIDOMETICS USEFUL AS IAP INHIBITORS

[0001] The present invention relates generally to novel compounds that inhibit the binding of the Smac protein to Inhibitor of Apoptosis Proteins (IAPs). More specifically, the present invention includes novel compounds, novel compositions, methods of their use and methods of their manufacture, where such compounds are generally pharmacologically useful as agents in therapies whose mechanism of action rely on the inhibition of the Smac/IAP interaction, and more particularly useful in therapies for the treatment of proliferative diseases, including cancer.

Background

[0002] Programmed cell death plays a critical role in regulating cell number and in eliminating stressed or damaged cells from normal tissues. Indeed, the network of apoptotic signaling mechanisms inherent in most cell types provides a major barrier to the development and progression of human cancer. Since most commonly used radiation and chemo-therapies rely on activation of apoptotic pathways to kill cancer cells, tumor cells which are capable of evading programmed cell death often become resistant to treatment.

[0003] Apoptosis signaling networks are classified as either intrinsic when mediated by death receptor-ligand interactions or extrinsic when mediated by cellular stress and mitochondrial permeabilization. Both pathways ultimately converge on individual Caspases. Once activated, Caspases cleave a number of cell death-related substrates, effecting destruction of the cell.

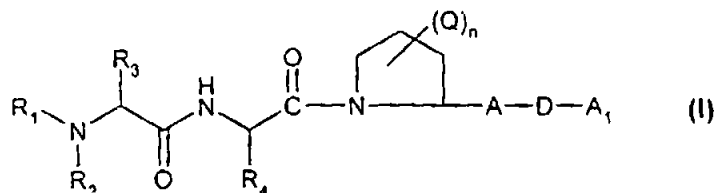
[0004] Tumor cells have devised a number of strategies to circumvent apoptosis. One recently reported molecular mechanism involves the overexpression of members of the IAP family. IAPs sabotage apoptosis by directly interacting with and neutralizing Caspases. The prototype IAPs, XIAP and cIAP have three functional domains referred to as BIR 1, 2 & 3 domains. BIR3 domain interacts directly with Caspase 9 and inhibits its ability to bind and cleave its natural substrate, Procaspase 3.

[0005] It has been reported that a proapoptotic mitochondrial protein, Smac (also known as DIABLO), is capable of neutralizing XIAP and/or cIAP by binding to a peptide binding pocket (Smac binding site) on the surface of BIR3 thereby precluding interaction between XIAP and/or cIAP and Caspase 9. The present invention relates to therapeutic molecules that bind

to the Smac binding pocket thereby promoting apoptosis in rapidly dividing cells. Such therapeutic molecules are useful for the treatment of proliferative diseases, including cancer..

Summary of the Invention

[0006] The present invention relates to novel compounds of formula (I):



or pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein

R₁ is H, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl or C₃-C₁₀ cycloalkyl, which R₁ may be unsubstituted or substituted;

R₂ is H, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl which R₂ may be unsubstituted or substituted;

R₃ is H, CF₃, C₂F₅, C₁-C₄ alkyl, C₂-C₄ alkenyl, C₂-C₄ alkynyl, CH₂-Z, or

R₂ and R₃, taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a heterocyclic ring, which alkyl, alkenyl, alkynyl or het ring may be unsubstituted or substituted;

Z is H, OH, F, Cl, CH₃, CH₂Cl, CH₂F or CH₂OH;

R₄ is C₀₋₁₀ alkyl, C₀₋₁₀ alkenyl, C₀₋₁₀ alkynyl, C₃-C₁₀ cycloalkyl, wherein the C₀₋₁₀ alkyl, or cycloalkyl group is unsubstituted or substituted;

A is het, which may be substituted or unsubstituted;

D is C₁-C₇ alkylene or C₂-C₉ alkenylene, C(O), O, NR_r, S(O)_r, C(O)-C₁-C₁₀ alkyl, O-C₁-C₁₀ alkyl, S(O)_r-C₁-C₁₀ alkyl, C(O)-C₀-C₁₀ arylalkyl, OC₀-C₁₀ arylalkyl, or S(O)_r-C₀-C₁₀ arylalkyl, which alkyl and aryl groups may be unsubstituted or substituted;

r is 0, 1 or 2;

A₁ is a substituted or unsubstituted aryl or unsubstituted or substituted het which substituents on aryl and het are halo, alkyl, lower alkoxy, NR₅R₆, CN, NO₂ or SR₅;

each Q is independently H, C₁-C₁₀ alkyl, C₁-C₁₀ alkoxy, aryl C₁-C₁₀ alkoxy, OH, O-C₁-C₁₀ alkyl, (CH₂)₀₋₅-C₃-C₇ cycloalkyl, aryl, aryl C₁-C₁₀ alkyl, O-(CH₂)₀₋₆ aryl, (CH₂)₁₋₆ het, het, O-(CH₂)₁₋₆ het, -OR₁₁, C(O)R₁₁, -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂), SR₁₁,

-3-

$S(O)R_{11}, S(O)_2 R_{11}, S(O)_2 N(R_{11})(R_{12}),$ or $NR_{11}-S(O)_2 (R_{12}),$ wherein alkyl, cycloalkyl and aryl are unsubstituted or substituted;

n is 0, 1, 2 or 3, 4, 5, 6 or 7;

het is a 5- to 7-membered monocyclic heterocyclic ring containing 1-4 heteroring atoms selected from N, O and S or an 8- to 12-membered fused ring system that includes one 5- to 7-membered monocyclic heterocyclic ring containing 1, 2 or 3 heteroring atoms selected from N, O and S, which het is unsubstituted or substituted;

R_{11} and R_{12} are independently H, C_1-C_{10} alkyl, $(CH_2)_{0.6}-C_3-C_7$ cycloalkyl, $(CH_2)_{0.6}-(CH)_{0.1}-(aryl)_{1.2}, C(O)-C_1-C_{10}$ alkyl, $-C(O)-(CH_2)_{1.6}-C_3-C_7$ cycloalkyl, $-C(O)-O-(CH_2)_{0.6}-aryl,$ $-C(O)-(CH_2)_{0.6}-O-fluorenyl,$ $C(O)-NH-(CH_2)_{0.6}-aryl,$ $C(O)-(CH_2)_{0.6}-aryl,$ $C(O)-(CH_2)_{1.6}-het,$ $-C(S)-C_1-C_{10}alkyl,$ $-C(S)-(CH_2)_{1.6}-C_3-C_7$ cycloalkyl, $-C(S)-O-(CH_2)_{0.6}-aryl,$ $-C(S)-(CH_2)_{0.6}-O-fluorenyl,$ $C(S)-NH-(CH_2)_{0.6}-aryl,$ $-C(S)-(CH_2)_{0.6}-aryl$ or $C(S)-(CH_2)_{1.6}-het,$ $C(O)R_{11}, C(O)NR_{11}R_{12}, C(O)OR_{11}, S(O)nR_{11}, S(O)_mNR_{11}R_{12},$ $m = 1$ or $2, C(S)R_{11}, C(S)NR_{11}R_{12}, C(S)OR_{11},$ wherein alkyl, cycloalkyl and aryl are unsubstituted or substituted; or R_{11} and R_{12} are a substituent that facilitates transport of the molecule across a cell membrane, or

R_{11} and R_{12} together with the nitrogen atom form het,

wherein

the alkyl substituents of R_{11} and R_{12} may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from C_1-C_{10} alkyl, halogen, OH, $O-C_1-C_6$ alkyl, $-S-C_1-C_6$ alkyl, CF_3 or $NR_{11}R_{12};$

substituted cycloalkyl substituents of R_{11} and R_{12} are substituted by one or more substituents selected from a C_2-C_{10} alkene; C_1-C_6 alkyl; halogen; OH; $O-C_1-C_6$ alkyl; $S-C_1-C_6$ alkyl, $CF_3;$ or $NR_{11}R_{12}$ and

substituted het or substituted aryl of R_{11} and R_{12} are substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxy, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, nitro, $CNO-C(O)-C_1-C_4$ alkyl and $C(O)-O-C_1-C_4-alkyl;$

R_5, R_6 and R_7 are independently hydrogen, lower alkyl, aryl, aryl lower alkyl, cycloalkyl, or cycloalkyl lower alkyl, $C(O)R_5, S(O)R_5, C(O)OR_5, C(O)N R_5R_6,$ and

the substituents on $R_1, R_2, R_3, R_4, Q,$ and A and A_1 groups are independently halo,

hydroxy, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkanoyl, lower alkoxy, aryl, aryl lower alkyl, amino, amino lower alkyl, diloweralkylamino, lower alkanoyl, amino lower alkoxy, nitro, cyano, cyano lower alkyl, carboxy, lower carbalkoxy, lower alkanoyl, aryloyl, lower arylalkanoyl, carbamoyl, *N*-mono- or *N,N*-dilower alkyl

-4-

carbamoyl, lower alkyl carbamic acid ester, amidino, guanidine, ureido, mercapto, sulfo, lower alkylthio, sulfoamino, sulfonamide, benzosulfonamide, sulfonate, sulfanyl lower alkyl, aryl sulfonamide, halogen substituted aryl sulfonate, lower alkylsulfinyl, arylsulfinyl; aryl-lower alkylsulfinyl, lower alkylarylsulfinyl, lower alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aryl-lower alkylsulfonyl, lower aryl alkyl lower alkylarylsulfonyl, halogen-lower alkylmercapto, halogen-lower alkylsulfonyl, phosphono ($-P(=O)(OH)_2$), hydroxy-lower alkoxy phosphoryl or di-lower alkoxyphosphoryl, $(R_8)NC(O)-NR_{10}R_{13}$, lower alkyl carbamic acid ester or carbamates or $-NR_8R_{14}$,

wherein

R_8 and R_{14} can be the same or different and are independently H or lower alkyl, or R_8 and R_{14} , together with the N atom, form a 3- to 8-membered heterocyclic ring containing a nitrogen heteroring atoms and may optionally contain one or two additional heteroring atoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, which heterocyclic ring may be unsubstituted or substituted with lower alkyl, halo, lower alkenyl, lower alkynyl, hydroxy, lower alkoxy, nitro, amino, lower alkyl, amino, diloweralkyl amino, cyano, carboxy, lower carbalkoxy, formyl, lower alkanoyl, oxo, carbarmoyl, *N*-lower or *N,N*-dilower alkyl carbamoyl, mercapto, or lower alkylthio; and

R_9 , R_{10} and R_{13} are independently hydrogen, lower alkyl, halogen substituted lower alkyl, aryl, aryl lower alkyl, halogen substituted aryl, halogen substituted aryl lower alkyl.

[0007] The present invention also relates to pharmaceutical compositions comprising therapeutically effective amounts of compounds of formula (I), as defined hereinabove, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical carrier therefor. In another embodiment, the present invention is directed to a method of treating a mammal, especially human, afflicted with a proliferative disease, especially those dependent on the binding of the smac protein to IAPs, such as cancer, which method comprises administering to said mammal in need of treatment an anti-proliferative effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention is also directed to the manufacture of compounds of formula (I), for use in the treatment of said diseases.

Detailed Description of the Present Invention

[0008] As used herein, the term "aryl" is defined as an aromatic radical having 6-14 ring carbon atoms, and no ring heteroatoms. The aryl group may be monocyclic or fused bicyclic or tricyclic. It may be unsubstituted or substituted by one or more, preferably one or two, substituents, wherein the substituents are as described herein. As defined herein, the aryl moiety may be completely aromatic regardless of whether it is monocyclic or bicyclic. However, if it contains more than one ring, as defined herein, the term aryl includes moieties wherein at least one ring is completely aromatic while the other ring(s) may be partially unsaturated or saturated or completely aromatic. Preferred "aryl" is phenyl, naphthyl or indanyl. The most preferred aryl is phenyl.

[0009] "Het", as used herein, refers to heteroaryl and heterocyclic compounds containing at least one S, O or N ring heteroatom. More specifically, "het" is a 5- to 7-membered heterocyclic ring containing 1-4 heteroatoms selected from N, O and S, or an 8- to 12-membered fused ring system including at least one 5- to 7-membered heterocyclic ring containing 1, 2 or 3 heteroatoms selected from N, O and S. Examples of het, as used herein, include unsubstituted and substituted pyrrolidyl, tetrahydrofuryl, tetrahydrothiofuryl, piperidyl, piperazyl, purinyl, tetrahydropyranyl, morpholino, 1,3-diazapanyl, 1,4-diazapanyl, 1,4-oxazepanyl, 1,4-oxathiapanyl, furyl, thienyl, pyrrol, pyrrolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, oxadiazolyl, imidazolyl, pyrrolidyl, pyrrolidinyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, pyridopyrazinyl, pyrrolopyridyl, furopyridyl, indolyl, benzofuryl, benzothiofuryl, benzoindolyl, benzothienyl, pyrazolyl, piperidyl, piperazinyl, indolyl, morpholinyl, benzoxazolyl, pyrroloquinolyl, and the like. Heteroaryls are within the scope of the definition of het. Examples of heteroaryls are pyridyl, pyrimidinyl, quinolyl, thiazolyl and benzothiazolyl. The most preferred het are pyridyl, pyrimidinyl and thiazolyl. The het may be unsubstituted or substituted as described herein. It is preferred that it is unsubstituted or if substituted it is substituted on a carbon atom by halogen, especially fluorine or chlorine, hydroxy, C₁-C₄ alkyl, such as methyl and ethyl, C₁-C₄ alkoxy, especially methoxy and ethoxy, nitro, -O-C(O)-C₁-C₄ alkyl or -C(O)-O-C₁-C₄ alkyl, carbamoyl, *N*-mono- or *N,N*-dilower alkyl carbamoyl, lower alkyl carbamic acid ester, amidino, guanidine, ureido, mercapto, sulfo, lower alkylthio, sulfoamino, sulfonamide, sulfonate, sulfanyl, SCN or nitro or on a nitrogen atom by C₁-C₄ alkyl, especially methyl or ethyl, -O-C(O)-C₁-C₄ alkyl or -C(O)-O-C₁-C₄ alkyl, such as carbomethoxy or carboethoxy.

[0010] When two substituents together with a commonly bound nitrogen are het, it is understood that the resulting heterocyclic ring is a nitrogen-containing ring, such as aziridine, azetidine, azole, piperidine, piperazine, morphiline, pyrrole, pyrazole, thiazole, oxazole, pyridine, pyrimidine, isoxazole, and the like, wherein such het may be unsubstituted or substituted as defined hereinabove.

[0011] Halogen is fluorine, chlorine, bromine or iodine, especially fluorine and chlorine.

[0012] Unless otherwise specified, "alkyl", either above or in combination, includes straight or branched chain alkyl, such as methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl and branched pentyl, *n*-hexyl and branched hexyl, and the like.

[0013] A "cycloalkyl" group means C₃-C₁₀ cycloalkyl having 3-10 ring carbon atoms and may be, e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl, cyclononyl and the like. The cycloalkyl group may be monocyclic or fused bicyclic. It is preferred that it is monocyclic. Moreover, the preferred cycloalkyl group is cyclopentyl or cyclohexyl. Most preferably, cycloalkyl is cyclohexyl. The cycloalkyl group may be fully saturated or partially unsaturated, although it is preferred that it is fully saturated. As defined herein, it excludes aryl groups. The cycloalkyl groups may be unsubstituted or substituted with any of the substituents defined below, preferably halo, hydroxy or C₁-C₆ alkyl, such as methyl.

[0014] Substituents that facilitate transport of the molecule across a cell membrane are known to those of skill in the medicinal chemistry arts [see, e.g., Gangewar S. et al., *Drug Discov Today*, Vol. 2, pp. 148-155 (1997); and Bundgaard H. and Moss J., *Pharma Res*, Vol. 7, p. 885 (1990)]. Generally, such substituents are lipophilic substituents. Such lipophilic substituents include a C₈-C₃₀ alkyl which is saturated, monounsaturated, polyunsaturated, including methylene-interrupted polyene, phenyl, phenyl which is substituted by one or two C₁-C₆ alkyl groups, C₅-C₉ cycloalkyl, C₅-C₉ cycloalkyl which is substituted by one or two C₁-C₆ alkyl groups, -X₁-phenyl, -X₁-phenyl which is substituted in the phenyl ring by one or two C₁-C₆ alkyl groups, X₁-C₅-C₉ cycloalkyl or X₁-C₅-C₉ cycloalkyl which is substituted by one or two C₁-C₆ alkyl groups; where X₁ is C₁-C₂₄ alkyl which is saturated, monounsaturated or polyunsaturated and straight or branched chain.

[0015] Unsubstituted is intended to mean that hydrogen is the only substituent.

[0016] Except as described herein, any of the above defined aryl, het, alkyl, alkenyl, alkynyl or cycloalkyl, may be unsubstituted or independently substituted by up to four, preferably

one, two or three substituents, selected from the group consisting of: halo, such as Cl or Br; hydroxy; lower alkyl, such as C₁-C₃ alkyl; lower alkyl which may be substituted with any of the substituents defined herein; lower alkenyl; lower alkynyl; lower alkanoyl; lower alkoxy, such as methoxy; aryl, such as phenyl or naphthyl; substituted aryl, such as fluoro phenyl or methoxy phenyl; aryl lower alkyl, such as benzyl, amino, mono or di-lower alkyl, such as dimethylamino; lower alkanoyl amino acetylamino; amino lower alkoxy, such as ethoxyamine; nitro; cyano; cyano lower alkyl; carboxy; lower carbalkoxy, such as methoxy carbonyl; *n*-propoxy carbonyl or iso-propoxy carbonyl, lower aryloyl, such as benzoyl; carbamoyl; *N*-mono- or *N,N* di-lower alkyl carbamoyl; lower alkyl carbamic acid ester; amidino; guanidine; ureido; mercapto; sulfo; lower alkylthio; sulfoamino; sulfonamide; benzosulfonamide; sulfonate; sulfanyl lower alkyl, such as methyl sulfanyl; sulfoamino; aryl sulfonamide; halogen substituted or unsubstituted aryl sulfonate, such as chloro-phenyl sulfonate; lower alkylsulfanyl; arylsulfanyl; aryl-lower alkylsulfanyl; lower alkylarylsulfanyl; lower alkanesulfonyl; arylsulfonyl; aryl-lower alkylsulfonyl; lower aryl alkyl; lower alkylarylsulfonyl; halogen-lower alkylmercapto; halogen-lower alkylsulfonyl; such as trifluoromethane alkoxyphosphoryl; urea and substituted urea of the formula (R₉) NC(O)N(R₁₀), (R₁₃), wherein R₉, R₁₀ and R₁₃ are as defined herein, such as urea or 3-trifluoro-methyl-phenyl urea; alkyl carbamic acid ester or carbamates, such as ethyl-*N*-phenyl-carbamate; or -NR₈R₁₄, wherein R₈ and R₁₄ can be the same or different and are independently H; lower alkyl, e.g., methyl, ethyl or propyl; or R₈ and R₁₄, together with the N atom, form a 3- to 8-membered heterocyclic ring containing a nitrogen heteroring atom and optionally one or two additional heteroring atoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur (e.g. piperazinyl, pyrazinyl, lower alkyl-piperazinyl, pyridyl, indolyl, thiophenyl, thiazolyl, benzothiophenyl, pyrrolidinyl, piperidino or imidazolynyl) where the heterocyclic ring may be substituted with any of the substituents defined hereinabove.

[0017] Preferably the above mentioned alkyl, cycloalkyl, and aryl groups are independently unsubstituted or are substituted by lower alkyl, aryl, aryl lower alkyl, carboxy, lower carbalkoxy and especially halogen, -OH, -SH, -OCH₃, -SCH₃, -CN, -SCN or nitro.

[0018] As defined herein, the term "lower alkyl", when used alone or in combination, refers to alkyl containing 1-6 carbon atoms. The alkyl group may be branched or straight-chained, and is as defined hereinabove.

[0019] The term "lower alkenyl" refers to a alkenyl group which contains 2-6 carbon atoms. An alkenyl group is a hydrocarbyl group containing at least one carbon-carbon double bond.

As defined herein, it may be unsubstituted or substituted with the substituents described herein. The carbon-carbon double bonds may be between any two carbon atoms of the alkenyl group. It is preferred that it contains 1 or 2 carbon-carbon double bonds and more preferably one carbon-carbon double bond. The alkenyl group may be straight chained or branched. Examples include ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1,3-butadienyl and the like. The preferred alkenyl group is ethenyl.

[0020] The term "lower alkynyl", as used herein, refers to an alkynyl group containing 2-6 carbon atoms. An alkynyl group is a hydrocarbyl group containing at least one carbon-carbon triple bond. The carbon-carbon triple bond may be between any two carbon atom of the alkynyl group. It is preferred that the alkynyl group contains 1 or 2 carbon-carbon triple bonds and more preferably one carbon-carbon triple bond. The alkynyl group may be straight chained or branched. Examples include ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl and the like. The preferred alkynyl group is ethynyl.

[0021] As used herein, the term "aryl alkyl" refers to a aryl group connected to the main chain by a bridging alkylene group. Examples include benzyl, phenethyl, naphthylmethyl, and the like. The preferred aryl alkyl is benzyl. Similarly, cyano alkyl group refers to a cyano group connected to the main chain by a bridging alkylene group.

[0022] The term "alkyl aryl" on the other hand, refers to an alkyl group bridged to the main chain through a phenylene group. Examples include methylphenyl, ethylphenyl and the like.

[0023] As used herein, the term "lower alkanoyl" refers to a lower alkyl chain in which one of the carbon atoms is replaced by a C=O group. The C=O group may be present at one of the ends of the substituent or in the middle of the moiety. Examples include formyl, acetyl, 2-propanoyl, 1-propanoyl and the like.

[0024] The term "alkoxy" refers to an alkyl group as defined herein, connected to the main chain by an oxygen atom. Examples include methoxy, ethoxy and the like.

[0025] The term "lower thioalkyl" refers to an alkyl group, as defined herein, connected to the main chain by a sulfur atom. Examples include thiomethyl (or mercapto methyl), thioethyl (mercapto ethyl) and the like.

[0026] The term "lower carbalkoxy" or synonym thereto refers to an alkoxycarbonyl group, where the attachment to the main chain is through the aryl group (C(O)). Examples include methoxy carbonyl, ethoxy carbonyl and the like.

[0027] It is to be understood that the terminology C(O) refers to a -C=O group, whether it be ketone, aldehyde or acid or acid derivative. Similarly, S(O) refers to a -S=O group.

[0028] As used herein, the term S(O)_r refers to the number of oxygen atoms bonded to the sulfur atom. When $r = 2$, then S(O)_r = SO₂; when r is 1, then S(O)_r is SO; and when $r = 0$, then S(O)_r is S.

[0029] The term "C₀", as used herein, as part of a definition of alkyl as, e.g., C₀₋₁₀, refers to zero carbon atoms. Thus, "C₀-C₁₀ aryl alkyl" means that the aryl group is bonded directly to the main chain (C₀) or that there is a C₁-C₁₀ alkylene group bridging the main chain to an aryl group.

[0030] The term "(CH₂)₀₋₆" as part of definition of a larger group, e.g., (CH₂)₀₋₆ C₃-C₇ cycloalkyl, refers to a group that is not present (CH₂)₀, or to a group that contains 1-6 carbon atoms (CH₂)₁₋₆.

[0031] The term "(CH₂)₀₋₆-(CH)₀₋₁-(aryl)₁₋₂", in the definition of R₁₁ and R₁₂, is intended to mean one of the following (CH₂)₁₋₆-aryl, aryl, -CH(aryl)₂ or (CH₂)₁₋₆ (CH) (aryl)₂.

[0032] As used herein, the variable "n" refers to number of substituents on the pyrrolidinyl (tetrahydropyrrolyl) ring. The term "n" is defined as 0-7 and it determines the number of Q substituents on the pyrrolidinyl (tetrahydro-pyrrolyl) ring. Q can only be present at the 2, 3, 4 or 5 positions of the pyrrolidinyl ring, i.e., at the carbon atoms of the pyrrolidinyl ring. Except for carbon number 2 that can allow for one substitution, each of other carbon atoms are saturated and each of them may have two substituents thereon. When n is 7, then each of the carbon atoms are bonded with Q as defined herein. Each Q may be the same or different. However, when n is 6, then one of the seven possible substituents is H, and the other five are Q, which can be the same or different. Further, when n is 5, then two of the possible substituents are H, and the other five are independently Q, as defined herein. When n is 4, then three of the seven possible substituents are H, and the remainder are Q independently as defined herein. When n is 3, then four of the seven possible substituents are H, and the other three are Q as defined herein. When n is 2, then two of the seven possible substituent are Q, and the remainder are H. When n is 1, then only one of the

seven possible substituent is Q, and the remainder are H. Finally, when n is 0, all seven of the substituents are H.

[0033] It is to be understood that each of the Q substituents may be the same or they may be different.

[0034] Where the plural form is used for compounds, salts, pharmaceutical preparations, this is intended to mean also a single compound, single pharmaceutical preparation, salt and the like.

[0035] It will be apparent to one of skill in the art that the compounds of the present invention can exist as a salt form, especially as an acid addition salt or a base addition salt. When a compound exists in a salt form, such salt forms are included within the scope of the invention. Although any salt form may be useful in chemical manipulations, such as purification procedures, only pharmaceutically acceptable salts are useful for the pharmaceutical products of the present invention.

[0036] Pharmaceutically acceptable salts include, when appropriate, pharmaceutically acceptable base addition salts and acid addition salts, for example, metal salts, such as alkali and alkaline earth metal salts, ammonium salts, organic amine addition salts, and amino acid addition salts, and sulfonate salts and the like. Acid addition salts include inorganic acid addition salts, such as hydrochloride, sulfate and phosphate; and organic acid addition salts, such as alkyl sulfonate, arylsulfonate, acetate, maleate, fumarate, tartrate, citrate and lactate and the like. Examples of metal salts are alkali metal salts, such as lithium salt, sodium salt and potassium salt; alkaline earth metal salts, such as magnesium salt and calcium salt, aluminum salt, and zinc salt and the like. Examples of ammonium salts are ammonium salts and tetramethylammonium salts and the like. Examples of organic amine addition salts are salts with morpholine and piperidine and the like. Examples of amino acid addition salts are salts with glycine, phenylalanine, glutamic acid and lysine and the like. Sulfonate salts include mesylate, tosylate and benzene sulfonic acid salts and the like.

[0037] In view of the close relationship between the compounds in free form and those in the form of their salts, including those salts that can be used as intermediates, e.g., in the purification or identification of the compounds, tautomers or tautomeric mixtures and their salts, any reference to the compounds hereinbefore and hereinafter especially the compounds of the formulae (I)-(VII), is to be understood as referring also to the corresponding tautomers of these compounds, especially of compounds of the formulae (I)-

26

-11-

(VII), tautomeric mixtures of these compounds, especially of compounds of the formulae (I)-(VII), or salts of any of these, as appropriate and expedient and if not mentioned otherwise.

[0038] Any asymmetric carbon atom may be present in the (R)-, (S)- or (R,S)-configuration, preferably in the (R)- or (S)-configuration. Substituents at a ring at atoms with saturated bonds or substituents on carbon-carbon double bonds may, if possible, be present in cis-(=Z-) or trans (=E-) form. The compounds may thus be present as mixtures of isomers or preferably as pure isomers, preferably as enantiomerically pure diastereomers or pure enantiomers.

[0039] The present invention includes within its scope, prodrugs of the compounds of the invention. In general, such prodrugs will be functional derivatives of a compound of the invention which are readily convertible *in vivo* into the compound from which it is notionally derived. Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrugs are described, e.g., in *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard, Ed., Elsevier (1985).

[0040] The preferred R₁ group is H and C₁-C₄ alkyl especially methyl. R₁ may be unsubstituted or substituted and is most preferably unsubstituted. The most preferred values of R₁ is H, methyl and ethyl, and especially methyl or ethyl and most especially methyl.

[0041] R₂ is preferably H or C₁-C₄ alkyl, especially methyl. R₂ may be unsubstituted or substituted. It is most preferably unsubstituted. It is preferred that R₂ is hydrogen.

[0042] R₃ is preferably H or C₁-C₄ alkyl especially hydrogen methyl, or ethyl and most especially methyl or ethyl, and most especially methyl, which may be unsubstituted or substituted. R₃ may be unsubstituted or substituted as defined herein. It is preferred that it is unsubstituted methyl.

[0043] R₄ is preferably C₅-C₇ cycloalkyl, and more preferably cyclopentyl or cyclohexyl, isopropyl, and most preferably is cyclohexyl. One may be substituted or unsubstituted. If substituted, it is preferably substituted with lower alkyl especially methyl. However, it is preferred that R₄ is unsubstituted.

[0044] The pyrrolidiny ring can have up to six independent Q substituents thereon. It is preferred that n is 0-3 and even more preferably, n is 0, 1, or 2 and even more preferably, n is 0 or 1 and most preferably n is 0. If Q is present, it is preferred that Q is lower alkyl, alkoxy, allythio, amino, sulfonylamino, acylamino.

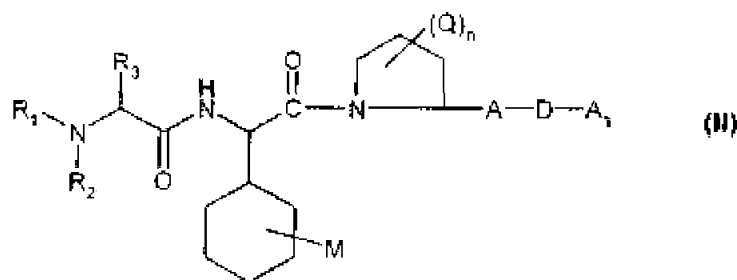
[0045] A is preferably a 5- or 6-membered het, and more preferably is 5- or 6-membered heteroaryl, especially a 5 or 6-member heteroaryl ring containing at least one ring heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen and sulfur and containing 1-4 ring heteroatoms. Preferably, it contains 1 or 2 ring heteroatoms, and more preferably contains at least 1 N ring heteroatom, and the other ring heteroatom is, if present, a nitrogen, oxygen or sulfur, and more preferably if present is nitrogen or sulfur, and most preferably, if present, is sulfur. The preferred value of A is pyridyl, pyrimidinyl, and thiazolyl. A may be unsubstituted or substituted. It is preferred that A is unsubstituted or substituted with alkyl, amino or halo.

[0046] D is preferably O or C(O), NR₇ or S(O)_r and more preferably is O or C(O), CH₃N, HN or S and even more preferably is O or C(O) or CH₃N, HN and most preferably O or C(O).

[0047] A₁ is preferably a substituted aryl or an unsubstituted or substituted 5- or 6-membered het and more preferably is a substituted aryl or a 5- or 6-membered unsubstituted or substituted heteroaryl. Most preferably, A₁ is a substituted aryl. The most preferred value of A₁ is a substituted phenyl.

[0048] It is preferred that if A is aryl, it is monosubstituted, disubstituted or trisubstituted by one of the substituents enumerated hereinabove. In an embodiment, A₁ is substituted by halo, especially fluoro or chloro, and most preferably fluoro.

[0049] Another embodiment of the compound of formula (I) has formula (II):



or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

wherein

R₁, R₂, R₃, Q, n, A, D and A₁ are as described hereinabove; and

M is a H or a substituent on the cyclohexyl group, as defined above.

28

-13-

[0050] It is preferred that M is H, halo; hydroxy; lower alkyl; lower alkenyl; lower alkynyl; formyl; lower alkanoyl; aryl, cycloalkyl, aryl lower alkyl, lower alkoxy; aryl lower alkyl, amino; amino, mono- or disubstituted lower alkylamino; amino lower alkyl; lower alkanoyl; amino lower alkoxy; nitro; cyano; cyano lower alkyl; carboxy; lower carbalkoxy; lower alkanoyl; arylol; lower arylalkanoyl; carbamoyl; *N*-mono- or *N,N*-lower alkyl carbamoyl; lower alkyl carbamic acid ester; $-NR_{15}R_{16}$, wherein R_{15} and R_{16} can be the same or different and are independently H or lower alkyl; or R_{15} and R_{16} together with the N atom form a 3- to 8-membered heterocyclic ring containing 1-4 nitrogen, oxygen or sulfur ring atoms. The preferred value of M is hydrogen. The preferred values of R_1 , R_2 , R_3 , n , Q, A, D, A_1 and Y described hereinabove are also applicable in this embodiment.

[0051] In an another embodiment, preferred are compounds of formula (II)

or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein

R_1 is H or C_1 - C_4 alkyl, which may be unsubstituted or substituted;

R_2 is H or C_1 - C_4 -alkyl, which may be unsubstituted or substituted;

R_3 is H or C_1 - C_4 alkyl, which may be unsubstituted or substituted;

R_4 is cyclohexyl, isopropyl, which may be unsubstituted or substituted;

A is 5- or 6-membered nitrogen, oxygen or sulfur containing heteroaryl, which may be unsubstituted or substituted;

D is $C(O)$, O, $S(O)_r$ or NR_7 ;

A_1 is aryl, which is substituted; and

n is as defined hereinabove.

[0052] The preferred definition of the various variables described hereinabove are also applicable in this embodiment. However, the preferred values of R_1 is H or methyl. In addition, the preferred value of R_2 is hydrogen or methyl. The preferred value of R_3 is hydrogen, ethyl or methyl.

[0053] It is preferred that n is 0, that is, the remaining substituents on the pyrrolidine ring are all hydrogens.

[0054] The preferred values of A is a 5- or 6-membered heteroaryl ring containing at least 1 nitrogen ring atom. Preferably, it contains 1 nitrogen ring atom and 4-5 carbon ring atoms or 2 ring heteroatoms and 3-4 ring carbon atoms, wherein 1 of the ring atoms is a nitrogen atom, and the other ring heteroatom is an oxygen, sulfur or nitrogen atom. Examples include

29

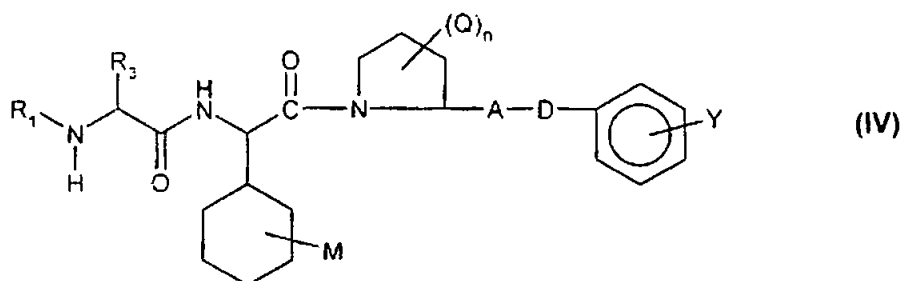
-14-

pyridyl (e.g., 2-pyridyl, 3-pyridyl, or 4-pyridyl), pyrimidinyl, thiazolyl, oxazolyl and pyrrolyl, e.g., 2-pyrrolyl.

[0055] In an embodiment A₁ is substituted aryl, especially substituted phenyl, wherein the substituents are as defined hereinabove.

[0056] The preferred values of D is C(O), O, S, NR₇ and most especially C(O) or O.

[0057] Another embodiment is a compound of formula (I) has formula (IV):



or pharmaceutically acceptable salts thereof,

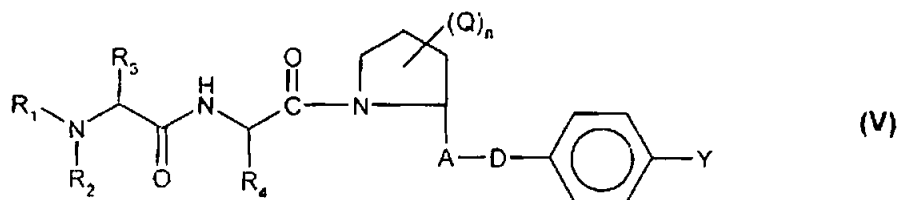
wherein

R₁, R₃, Q, n, A₁, D, M are as defined hereinabove; and

Y is halo, lower alkoxy, NR₅R₆, CN, NO₂ or SR₅, wherein R₅ and R₆ are defined above.

[0058] In an embodiment, Y is halo. It is preferred that Y is on the para position. The preferred value of R₁, R₃, Q, n, A₁ and D described hereinabove are also applicable in this embodiment. It is most preferred that Y is fluorine.

[0059] A further embodiment is directed to compounds of the formula (V):



or pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein

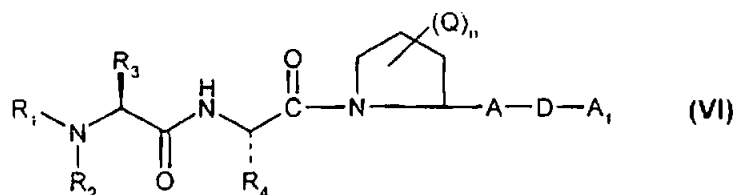
R₂ is H;

R₄ is unsubstituted cyclohexyl; and

R₁, R₃, A, D and Y are as defined hereinabove.

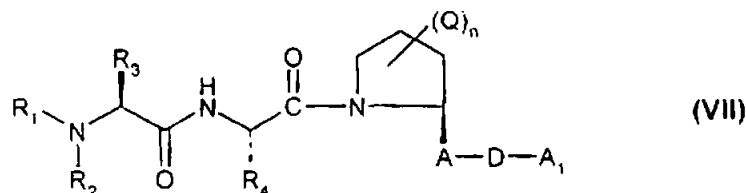
[0060] The various values of R_1 , R_3 , A, D, Qn and Y described hereinabove are also applicable. In the compound of formula (V), in an embodiment, as described hereinabove, n is 0.

[0061] In a preferred embodiment of the present invention, R_3 and R_4 have the stereochemistry indicated in formula (VI), with the definitions of the various substituents described hereinabove with respect to formulae (I)-(V) also applying to compounds of formula (VI). Thus, another embodiment of the present invention is directed to compounds of formula (VI):



or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q, n, A, D and A_1 are as defined in any of the embodiments hereinabove.

[0062] In another embodiment of the present invention, the compound of formula (VI) has the formula (VII):

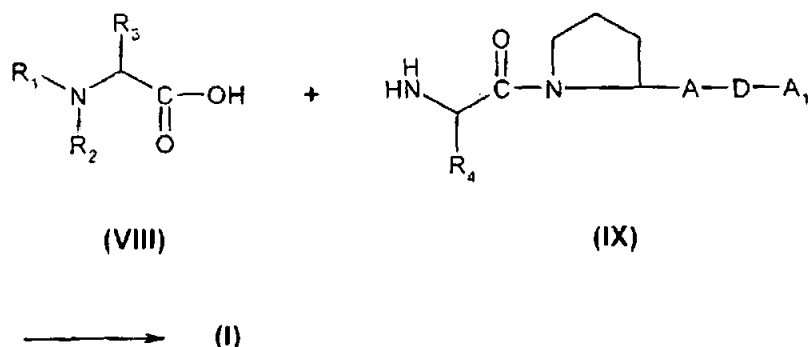


or pharmaceutically acceptable salts thereof, wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A, D, Q, A_1 and n are as defined hereinabove.

[0063] It is to be understood that the preferred values of the variables described hereinabove with respect to compounds of formulae (I)-(V) are also applicable to the compounds of formulae (VI) and (VII).

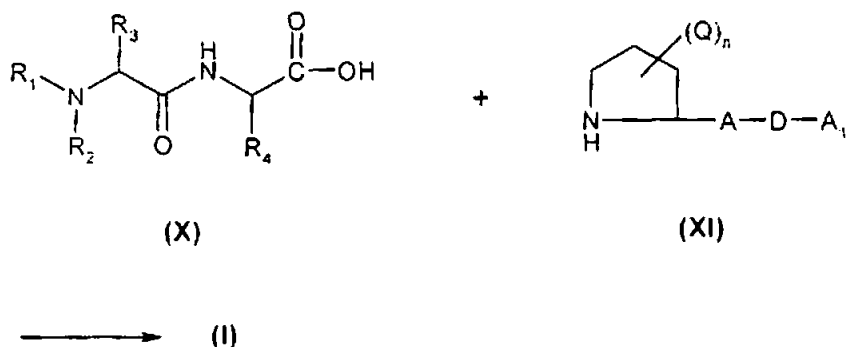
[0064] The compounds of the present invention are prepared by art recognized techniques. For example, compounds of formula (I) are prepared by reacting a carboxylic acid or acylating derivative thereof, such as an acid halide of formula (VIII) with an amine of formula (IX) under amide forming conditions:

-16-



wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q , n , D , A and A_1 are as defined hereinabove or R_1 , R_2 as an amino protecting group that is removed after the reaction is affected.

[0065] Alternatively, a compound of formula (I) may be prepared by reacting a carboxylic acid of formula (X) or acylating derivative thereof, such as acid halide, and the like with a pyrrolidine of formula (XI) under amide forming conditions:

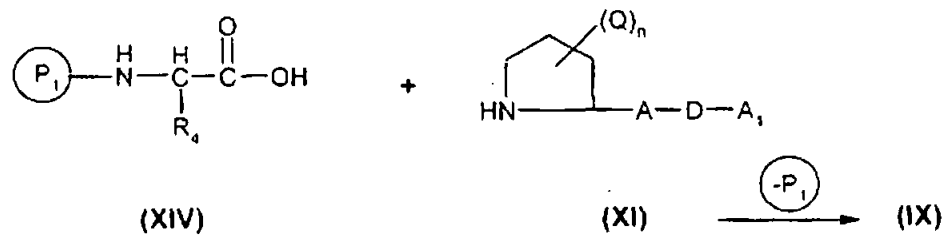


[0066] The above reactions are preferably conducted under effective conditions. For example, if the reactants of formulae (VIII) and (X) are acid halides, for instance, then they are reacted with compounds of formula (IX) or (XI), respectively, to form a compound of formula (I). Alternatively, the acid of formulae (VIII) and (X) is reacted with a compound of formulae (IX) and (XI), respectively, to generate a compound of formula (I) in the presence of a coupling reagent, such as HOBt, HBTU and the like, in the presence of a weak base, such as diethylamine and the like.

[0067] The compound of formula (VIII) is either commercially-available or prepared by art recognized procedures.

[0068] The compound of formula (IX) is also prepared under amide forming conditions by reacting a compound of formula (XIV) or acylating derivative thereof with a compound of formula (XI):

-17-



under amide forming conditions,

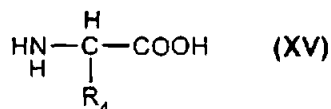
wherein

P_1 is an amide protecting group; and

R_4 , Q , n , A , D and A_1 are as defined herein.

[0069] For example as described hereinabove, a compound of formula (XIV) is reacted with a compound of formula (XI) in the presence of a peptide coupling reagent known in the art, such as HOBT, HBTU, and the like in the presence of a weak base such as diethylamine and the like. Alternatively, if the acetylating derivative of compound of formula (XIV) were an acid halide, e.g., an acid chloride, then it would react with the amine of formula (XI), without the necessity of a coupling agent to form the compound of formula (I).

[0070] The compound of formula (XIV) is a protected amino acid and either commercially-available or is prepared from formula (XV):

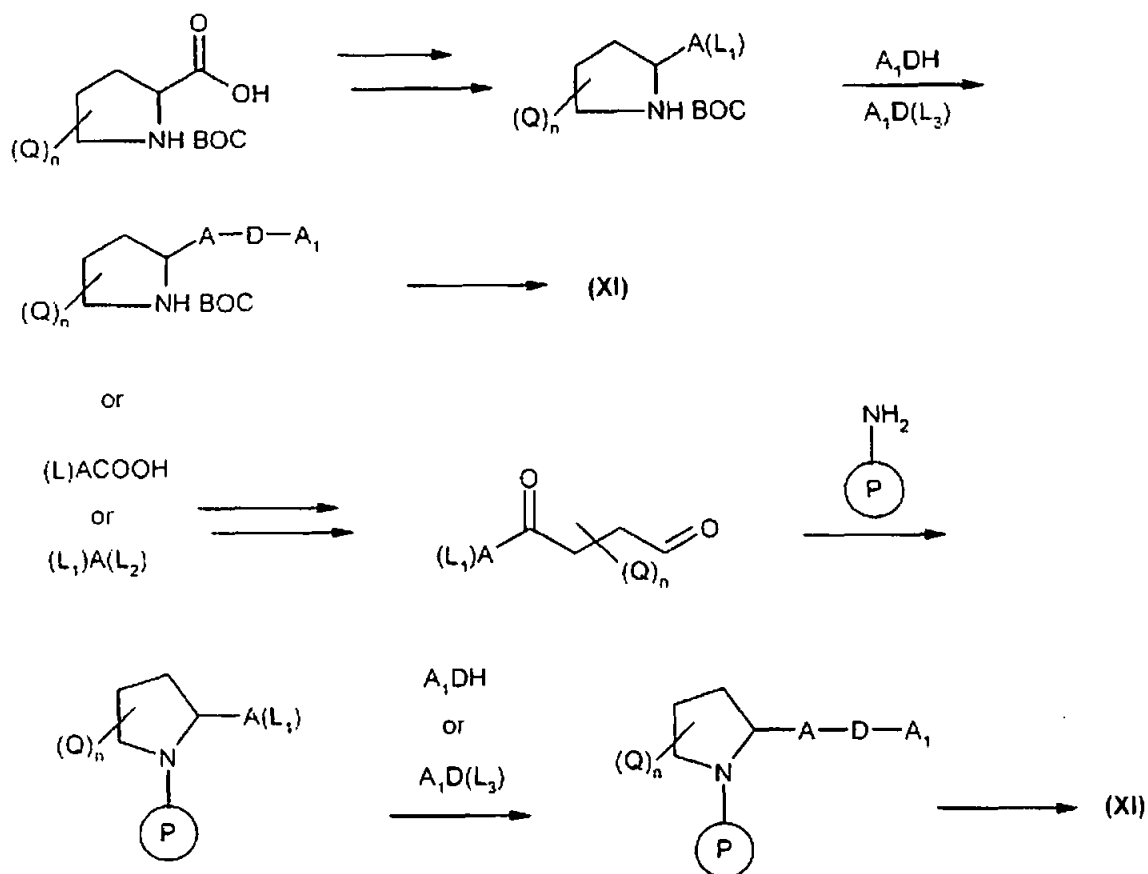


in which the amino group is reacted with an amino protecting group under conditions known to one of ordinary skill in the art.

[0071] The compound of formula (XV) is either commercially-available or prepared under art recognized conditions.

[0072] The compound of formula (XI) is either commercially-available or may be prepared according to the scheme shown below.

-18-



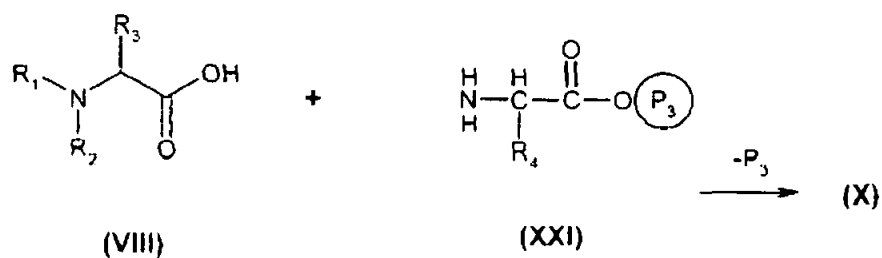
wherein

A , A_1 , Q and n are as defined hereinabove;

L_1 , L_2 and L_3 are leaving groups; and

P is a protecting group and/or a chiral auxiliary.

[0073] The compound of formula (X) is prepared by art recognized techniques. For example, the compound of formula (VIII) or acylating derivative thereof is reacted with a compound of formula (XXI) under amide forming conditions:



wherein

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 are as defined herein, or R_1 , R_2 as an amino protecting group that is removed after the reaction is effected; and

P_3 is a carboxylic acid protecting group.

[0074] The preparation of a compound of formula (VIII) is described hereinabove. The compound of formula (XXI) is derived from a compound of formula (XV), which is also described hereinabove.

[0075] Each of the reactions described hereinabove are preferably conducted in a solvent in which the reactants are soluble, such as methylene chloride, diethyl ether, and the like. In addition, the reactions are conducted at temperatures effective for the reactions to take place.

[0076] If any group on the reactants is reactive under the conditions described it is protected by a protecting group known in the art, prior to conducting the reactions described hereinabove and then removed after the reaction is effected. Protecting groups normally used in these reactions are described in a book entitled *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, NY, NY (1981), the contents of which are incorporated by reference.

[0077] As discussed above, the compounds of the present invention are useful for treating proliferative diseases. Thus, the present invention further relates to a method of treating an animal having a proliferative disease which comprises administering a therapeutically effective amount of a compound of formulae (I)-(VII) to a mammal, preferably a human, in need of such treatment.

[0078] The term a "therapeutically effective amount" or synonym thereto of the compound of formulae (I)-(VII), as defined herein, is that amount sufficient to effect beneficial or desired results, including clinical results. For example, when referring to an agent that inhibits cell proliferation, a therapeutically effective amount of the compound of formulae (I)-(VII) is, e.g., that amount sufficient to achieve such a reduction in cancer cell proliferation as compared to the response obtained in the absence of (or without administering) the compound of formulae (I)-(VII).

[0079] As used herein, and as well understood in the art, "treatment" is an approach for obtaining beneficial or desired results including clinical results. Beneficial or desired clinical

35

-20-

results can include, but are not limited to, alleviation or amelioration of one or more symptoms or conditions, diminishment of extent of disease, stabilized (i.e., not worsening) state of disease, preventing spread of disease, delay or slowing of disease progression, amelioration or palliation of the disease state, and remission (whether partial or total) whether detectable or undetectable. "Treatment" can also mean prolonging survival as compared to expected survival if not receiving treatment.

[0080] "Palliating" a disease or disorder means that the extent and/or undesirable clinical manifestations of a disorder or a disease state are lessened and/or time course of the progression is slowed or lengthened, as compared to not treating the disorder.

[0081] The term "modulate", as used herein, includes the inhibition or suppression of a function or activity (such as cell proliferation) as well as the enhancement of a function or activity.

[0082] To "inhibit" or "suppress" or "reduce" a function or activity, such as cancer cell proliferation, is to reduce the function or activity when compared to otherwise same conditions except for a condition or parameter of interest, or alternatively, as compared to another conditions.

[0083] The term "animal", as used herein, includes all members of the animal kingdom including humans and non-humans. The animal is preferably a human.

[0084] The term "a cell", as used herein, includes a plurality of cells. Administering a compound to a cell includes *in vivo*, *ex vivo* and *in vitro* treatment.

[0085] The term "cancer cells", as used herein, includes all forms of cancer or neoplastic disease.

[0086] A proliferative disease is mainly a tumor or cancer and/or any metastases. The compounds of the present invention are particularly useful for treating a cancer, e.g., breast cancer, genitourinary cancer, lung cancer, gastrointestinal cancer, epidermoid cancer, melanoma, ovarian cancer, pancreas cancer, neuroblastoma, head and/or neck cancer or bladder cancer, or in a broader sense renal, brain or gastric cancer; In particular, (i) a breast tumor; an epidermoid tumor, such as an epidermoid head and/or neck tumor or a mouth tumor; a lung tumor, e.g., a small cell or non-small cell lung tumor; a gastrointestinal tumor, e.g., a colorectal tumor; or a genitourinary tumor, e.g., a prostate tumor (especially a

36

-21-

hormone-refractory prostate tumor); (ii) a proliferative disease that is refractory to the treatment with other chemotherapeutics; or (iii) a tumor that is refractory to treatment with other chemotherapeutics due to multidrug resistance.

[0087] In a broader sense of the invention, a proliferative disease may furthermore be a hyperproliferative condition such as leukemias, hyperplasias, fibrosis (especially pulmonary, but also other types of fibrosis, such as renal fibrosis), angiogenesis, psoriasis, atherosclerosis and smooth muscle proliferation in the blood vessels, such as stenosis or restenosis following angioplasty.

[0088] Where a tumor, a tumor disease, a carcinoma or a cancer are mentioned, also metastasis in the original organ or tissue and/or in any other location are also implied.

[0089] The compounds of formulae (I)-(VII) selectively toxic or more toxic to rapidly proliferating cells than to normal cells, particularly in human cancer cells, e.g., cancerous tumors. In addition, the compounds of formulae (I)-(VII) have significant antiproliferative effects and promotes differentiation, e.g., cell cycle arrest and apoptosis.

[0090] The present invention further relates to a method of promoting apoptosis in rapidly proliferating cells, which comprises contacting the rapidly proliferating cells with an effective apoptosis promoting amount of a non-naturally-occurring compound that binds to the Smac binding site of XIAP and/or cIAP proteins. Preferably, the non-naturally-occurring compound is a compound of formulae (I)-(VII).

[0091] In accordance with a further aspect of the present invention, there is provided a method for modulating cell proliferation, preferably inhibiting cell proliferation comprising administering an effective amount of a compound of formulae (I)-(VII) to a cell or animal in need thereof. The invention also includes a use of a compound of formulae (I)-(VII) to modulate cell proliferation, preferably inhibit cell proliferation. The invention further includes a use of a compound of the invention to prepare a medicament to modulate cell proliferation, preferably inhibit cell proliferation.

[0092] In one aspect, the present invention provides a method for modulating cell proliferation comprising administering an effective amount of a compound of formulae (I)-(VII) to a cell or animal in need thereof. Preferably, the invention provides a method of inhibiting cell proliferation comprising administering an effective amount of a compound of formulae (I)-(VII) to a cell or animal in need thereof. In particular, the method of the invention

32

-22-

is useful in inhibiting the proliferation of abnormal but not normal cells. Abnormal cells include any type of cell that is causative of or involved in a disease or condition and wherein it is desirable to modulate or inhibit the proliferation of the abnormal cell to treat the disease or condition. Examples of abnormal cells include malignant or cancerous cells.

[0093] The invention also includes a use of a compound of the invention of formulae (I)-(VII) to modulate cancer cell proliferation, preferably to inhibit cancer cell proliferation. The invention further includes a use of a compound of the invention to prepare a medicament to modulate cancer cell proliferation, preferably inhibit cancer cell proliferation.

[0094] It has been determined that the compounds of the present invention of formulae (I)-(VII) are very effective at killing cancer cells while at the same time they do not kill normal cells. These properties make the compounds of the present invention extremely useful as anti-cancer agents. Accordingly, in one embodiment, the present invention provides a method of inhibiting the proliferation of a cancer cell comprising administering an effective amount of a compound formulae (I)-(VII) to a cell or animal in need thereof.

[0095] In a preferred embodiment the present invention provides a method of inhibiting the proliferation of a cancer cell comprising administering an effective amount of a compound of the invention of formulae (I)-(VII) to a cell or animal in need thereof. The cancer cell treated may be any type of cancer including but not limited to hematopoietic malignancies, including, a leukemia, a lymphoma, myeloma, metastatic carcinoma, sarcoma, adenomas, nervous system cancers and genitourinary cancers, or any other malignant transformation or any other malignancy. As hereinbefore mentioned, the inventors have prepared novel compounds of formulae (I)-(VII). Accordingly, the present invention includes all uses of the compounds of the invention including their use in therapeutic methods and compositions for modulating cell proliferation, their use in diagnostic assays and their use as research tools.

[0096] Examples of leukemias include acute lymphoblastic leukemia (ALL), acute myelocytic leukemia (AML), chronic myeloid leukemia (CML), chronic lymphocytic leukemia (CLL) and juvenile myelo-monocytic leukemia (JMML). The types of ALL that may be treated with the compounds of the invention include cells that express a bcr-abl fusion protein, such as Philadelphia positive ALL cells, as well as Philadelphia negative ALL cells. Examples of lymphomas include B-cells Burkitt's lymphoma, Hodgkin's lymphomas, non-Hodgkin's lymphomas, including the Ki-1 positive anaplastic cell lymphomas, T-cell lymphomas and

38

-23-

rare lymphomas such as histiocytic lymphomas. Examples of myelomas include multiple myelomas.

[0097] The present invention further relates to a method of treating or inhibiting myeloma, especially multiple myeloma. The term "myeloma", as used herein, relates to a tumor composed of cells of the type normally found in the bone marrow. The term "multiple myeloma", as used herein, means a disseminated malignant neoplasm of plasma cells which is characterized by multiple bone marrow tumor foci and secretion of an M component (a monoclonal immunoglobulin fragment), associated with widespread osteolytic lesions resulting in bone pain, pathologic fractures, hypercalcaemia and normochromic normocytic anaemia. Multiple myeloma is incurable by the use of conventional and high dose chemotherapies. The invention relates to a method of treating a patient having a myeloma, especially myeloma which is resistant to conventional chemotherapy, by administering to the patient an anti-tumor effective amount of a compound of any formulae (I)-(VII).

Pharmaceutical Compositions

[0098] The present invention relates also to pharmaceutical compositions comprising a compound of formulae (I)-(VII), to their use in the therapeutic (in a broader aspect of the invention also prophylactic) treatment or a method of treatment of a kinase dependent disease, especially the preferred diseases mentioned above, to the compounds for said use and to pharmaceutical preparations and their manufacture, especially for said uses.

[0099] The present invention also relates to pro-drugs of a compound of formulae (I)-(VII) that convert *in vivo* to the compound of formulae (I)-(VII) as such. Any reference to a compound of formulae (I)-(VII) is therefore to be understood as referring also to the corresponding pro-drugs of the compound of formula (I), as appropriate and expedient.

[100] The pharmacologically acceptable compounds of the present invention may be present in or employed, e.g., for the preparation of pharmaceutical compositions that comprise an effective amount of a compound of the formulae (I)-(VII), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as active ingredient together or in admixture with one or more inorganic or organic, solid or liquid, pharmaceutically acceptable carriers (carrier materials).

[101] The invention relates also to a pharmaceutical composition that is suitable for administration to a warm-blooded animal, especially a human (or to cells or cell lines derived from a warm-blooded animal, especially a human, e.g., lymphocytes), for the treatment of a

39

-24-

disease that responds to inhibition of protein kinase activity, comprising an amount of a compound of formulae (I)-(VII) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably which is effective for said inhibition, together with at least one pharmaceutically acceptable carrier.

[102] The pharmaceutical compositions according to the invention are those for enteral, such as nasal, rectal or oral, or parenteral, such as intramuscular or intravenous, administration to warm-blooded animals (especially a human), that comprise an effective dose of the pharmacologically active ingredient, of a compound of formulae (I)-(VII) or pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable carrier. The dose of the active ingredient depends on the species of warm-blooded animal, the body weight, the age, the individual condition, individual pharmacokinetic data, the disease to be treated and the mode of administration.

[103] The present invention relates also to a method of treatment for a disease that responds to inhibition of a protein kinase and/or a proliferative disease, which comprises administering (against the mentioned diseases) a therapeutically effective amount of a compound of formulae (I)-(VII) or pharmaceutically acceptable salt thereof according to the invention, or a tautomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof, especially to a warm-blooded animal, e.g., a human, that, on account of one of the mentioned diseases, requires such treatment.

[104] The dose of a compound of the formulae (I)-(VII) or a pharmaceutically acceptable salt thereof to be administered to warm-blooded animals, e.g., humans of approximately 70 kg body weight, preferably is from approximately 3 mg to approximately 10 g, more preferably from approximately 10 mg to approximately 1.5 g, most preferably from about 100 mg to about 1,000 mg/person/day, divided preferably into 1-3 single doses which may, e.g., be of the same size or in sustained release form to obtain the desired results. Usually, children receive half of the adult dose.

[105] The pharmaceutical compositions comprise from approximately 1% to approximately 95%, preferably from approximately 20% to approximately 90% of a compound of formulae (I)-(VII). Pharmaceutical compositions according to the invention may be, e.g., in unit dose form, such as in the form of ampoules, vials, suppositories, dragées, tablets or capsules.

40

-25-

[106] The pharmaceutical compositions of the present invention are prepared in a manner known *per se*, e.g., by means of conventional dissolving, lyophilizing, mixing, granulating or confectioning processes.

[107] In the treatment methods and compositions of the present invention, the active ingredient described in detail herein is (are) typically administered for oral, topical, rectal, parenteral, local, inhalant or intracerebral use. In an embodiment of the invention, the substances are administered in intranasal form via topical use of suitable intranasal vehicles, or via transdermal routes, using forms of transdermal skin patches known to those of ordinary skill in that art. To be administered in the form of a transdermal delivery system, the dosage administration will be continuous rather than intermittent throughout the dosage regimen. The substances can also be administered by way of controlled or slow release capsule system and other drug delivery technologies.

[108] A preferred form of administration is oral. For example, for oral administration in the form of a tablet or capsule, the active substance(s) can be combined with an oral, non-toxic, pharmaceutically acceptable, inert carrier, such as lactose, starch, sucrose, glucose, methyl cellulose, magnesium stearate, dicalcium phosphate, calcium sulfate, mannitol, sorbitol and the like; for oral administration in liquid form, the oral active substances can be combined with any oral, non-toxic, pharmaceutically acceptable inert carrier such as ethanol, glycerol, water, and the like. Suitable binders, lubricants, disintegrating agents, and colouring agents can also be incorporated into the dosage form if desired or necessary. Suitable binders include starch, gelatin, natural sugars such as glucose or beta-lactose, corn sweeteners, natural and synthetic gums such as acacia, tragacanth, or sodium alginate, carboxymethylcellulose, polyethylene glycol, waxes, and the like. Suitable lubricants used in these dosage forms include sodium oleate, sodium stearate, magnesium stearate, sodium benzoate, sodium acetate, sodium chloride, and the like. Examples of disintegrators include starch, methyl cellulose, agar, bentonite, xanthan gum and the like.

[109] Gelatin capsules may contain the active substance and powdered carriers, such as lactose, starch, cellulose derivatives, magnesium stearate, stearic acid and the like. Similar carriers and diluents may be used to make compressed tablets. Tablets and capsules can be manufactured as sustained release products to provide for continuous release of active ingredients over a period of time. Compressed tablets can be sugar coated or film coated to mask any unpleasant taste and protect the tablet from the atmosphere, or enteric coated for

41

-26-

selective disintegration in the gastrointestinal tract. Liquid dosage forms for oral administration may contain colouring and flavouring agents to increase patient acceptance.

[110] Water, a suitable oil, saline, aqueous dextrose, and related sugar solutions and glycols, such as propylene glycol or polyethylene glycols, may be used as carriers for parenteral solutions. Such solutions also preferable contain a water soluble salt of the active ingredient, suitable stabilizing agents, and if necessary, buffer substances. Suitable stabilizing agents include antioxidizing agents, such as sodium bisulfate, sodium sulfite or ascorbic acid, either alone or combined, citric acid and its salts and sodium EDTA. Parenteral solutions may also contain preservatives, such as benzalkonium chloride, methyl- or propyl-paraben, and chlorobutanol.

[111] The active ingredient described in detail herein can also be administered in the form of liposome delivery systems, such as small unilamellar vesicles, large unilamellar vesicles, and multilamellar vesicles. Liposomes can be formed from a variety of phospholipids, such as cholesterol, stearylamine or phosphatidyl cholines and the like.

[112] As herein before mentioned, the present invention is directed to novel compounds of formulae (I)-(VII) or their pharmaceutically acceptable salts thereof. Accordingly, the present invention include all uses of the compound of the invention including their use in therapeutic methods and compositions for modulating cell proliferation, their use in diagnostic assays and their use as research tools.

[113] The compounds of formulae (I)-(VII) described in detail herein may also be coupled with soluble polymers which are targetable drug carriers. Examples of such polymers include polyvinylpyrrolidone, pyran copolymer, polyhydroxypropylmethacrylamide-phenol, polyhydroxyethylaspartamidephenol, or polyethyleneoxide-polylysine substituted with palmitoyl residues. The active ingredient substances may also be coupled to biodegradable polymers useful in achieving controlled release of a drug. Suitable polymers include polylactic acid, polyglycolic acid, copolymers of polylactic and polyglycolic acid, polyepsilon caprolactone, polyhydroxy butyric acid, polyorthoesters, polyacetals, polydihydropyrans, polycyanoacylates, and crosslinked or amphipathic block copolymers of hydrogels. The substances can also be affixed to rigid polymers and other structures such as fullerenes or Buckeyballs.

[114] Pharmaceutical compositions suitable for administration contain about 1-1,500 mg of compounds of formulae (I)-(VII) per unit. In these pharmaceutical compositions, the active

47

-27-

ingredient will ordinarily be present in an amount of about 0.5-95% by weight based on the total weight of the composition.

[115] Suitable pharmaceutical carriers and methods of preparing pharmaceutical dosage forms are described in Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, a standard reference text in art of drug formulation.

[116] The compounds of the present invention may be administered alone or in combination with other anticancer agents, such as compounds that inhibit tumor angiogenesis, e.g., the protease inhibitors, epidermal growth factor receptor kinase inhibitors, vascular endothelial growth factor receptor kinase inhibitors and the like; cytotoxic drugs, such as antimetabolites, like purine and pyrimidine analog antimetabolites; antimitotic agents like microtubule stabilizing drugs and antimitotic alkaloids; platinum coordination complexes; anti-tumor antibiotics; alkylating agents, such as nitrogen mustards and nitrosoureas; endocrine agents, such as adrenocorticosteroids, androgens, anti-androgens, estrogens, anti-estrogens, aromatase inhibitors, gonadotropin-releasing hormone agonists and somatostatin analogues and compounds that target an enzyme or receptor that is overexpressed and/or otherwise involved a specific metabolic pathway that is upregulated in the tumor cell, e.g., ATP and GTP phosphodiesterase inhibitors, histone deacetylase inhibitors, protein kinase inhibitors, such as serine, threonine and tyrosine kinase inhibitors, e.g., Abelson protein tyrosine kinase and the various growth factors, their receptors and kinase inhibitors therefore, such as, epidermal growth factor receptor kinase inhibitors, vascular endothelial growth factor receptor kinase inhibitors, fibroblast growth factor inhibitors, insulin-like growth factor receptor inhibitors and platelet-derived growth factor receptor kinase inhibitors and the like; methionine aminopeptidase inhibitors, proteasome inhibitors, and cyclooxygenase inhibitors, e.g., cyclooxygenase-1 or -2 inhibitors.

Combinations

[117] A compound of formulae (I)-(VII) or pharmaceutically acceptable salts thereof may also be used to advantage in combination with other antiproliferative agents. Such antiproliferative agents include, but are not limited to, aromatase inhibitors; antiestrogens; topoisomerase I inhibitors; topoisomerase II inhibitors; microtubule active agents; alkylating agents; histone deacetylase inhibitors; compounds which induce cell differentiation processes; cyclooxygenase inhibitors; MMP inhibitors; mTOR inhibitors; antineoplastic antimetabolites; platin compounds; compounds targeting/decreasing a protein or lipid kinase activity and further anti-angiogenic

LAB

-28-

compounds; compounds which target, decrease or inhibit the activity of a protein or lipid phosphatase; gonadorelin agonists; anti-androgens; methionine aminopeptidase inhibitors; bisphosphonates; biological response modifiers; antiproliferative antibodies; heparanase inhibitors; inhibitors of Ras oncogenic isoforms; telomerase inhibitors; proteasome inhibitors; agents used in the treatment of hematologic malignancies; compounds which target, decrease or inhibit the activity of Flt-3; Hsp90 inhibitors; temozolomide (TEMODAL®); and leucovorin.

[118] A compound of the formula (I) may also be used to advantage in combination with known therapeutic processes, e.g., the administration of hormones or especially radiation.

[119] A compound of formula (I) may in particular be used as a radiosensitizer, especially for the treatment of tumors which exhibit poor sensitivity to radiotherapy.

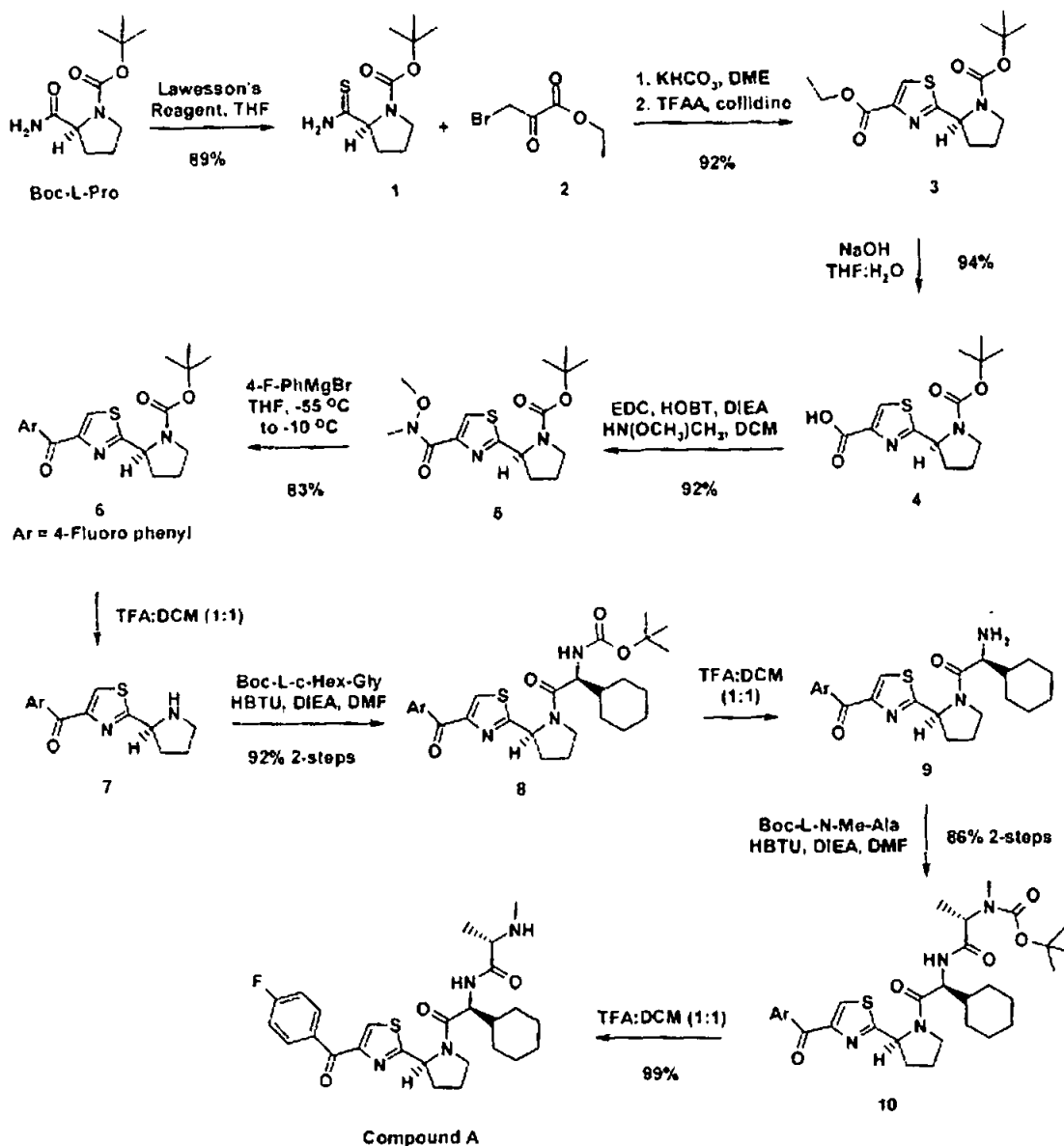
[120] By "combination", there is meant either a fixed combination in one dosage unit form, or a kit of parts for the combined administration where a compound of the formula (I) and a combination partner may be administered independently at the same time or separately within time intervals that especially allow that the combination partners show a cooperative, e.g., synergistic, effect or any combination thereof.

EXAMPLES

[121] The following examples are intended to illustrate, but not further limit, the invention.

Example 1 (S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-thiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide

[122] The title compound, herein after, Compound A, is prepared by the following reaction scheme:



Step 1: Thioamide (1)

[123] Lawesson's Reagent (13.9 g, 34 mmol, 0.70 equiv.) is added portionwise (3×4.6 g) over 20 minutes to a solution of Boc-L-Pro (10.5 g, 49 mmol, 1 equiv.) in 70 mL of THF at 23°C. The resulting cloudy yellow mixture is stirred vigorously for 5 hours, then is concentrated to a light yellow solid. This residue is partitioned between ethyl acetate (300 mL) and saturated aqueous sodium bicarbonate solution (500 mL). The organic phase is separated and the aqueous phase is further extracted with ethyl acetate (2×500 mL). The organic phases are combined, washed with brine (500 mL), and dried over anhydrous sodium sulfate. The dried solution is filtered and concentrated to a light yellow solid. This

-30-

solid is triturated with dichloromethane (2 × 20 mL) affording the desired thioamide **1** as a fluffy white solid (10 g, 89%).

Step 2: Thiazole (3)

[124] Ethyl bromopyruvate (**2**) (23.8 mL, 189 mmol, 3 equiv.) is added dropwise via syringe to a mixture of the thioamide (**1**) (14.5 g, 63.0 mmol, 1 equiv.) and potassium bicarbonate (50.5 g, 504 mmol, 8 equiv.) in 315 mL of dimethoxyethane at 23°C. The mixture turned yellow upon addition which was complete within 5 minutes. The resulting mixture is stirred vigorously for 25 minutes, then is cooled to 0°C. A neat mixture of trifluoroacetic anhydride (TFAA) (8.8 mL, 63 mmol, 1 equiv.) and collidine (13.5 mL, 102 mmol, 1.6 equiv.) is added dropwise via canula to the yellow mixture prepared above at 0°C. Following this addition, an additional three portions of neat TFAA (8.8 mL, 63 mmol, 1 equiv.) and collidine (13.5 mL, 102 mmol, 1.6 equiv.) are prepared and added in sequence dropwise via canula to the yellow reaction mixture at 0°C. The resulting yellow mixture is stirred vigorously at 0°C for 3 hours, then water (1,000 mL) is added. The resulting solution is extracted with dichloromethane (2 × 500 mL). The organic phases are combined, washed with 0.5 N aqueous HCL solution (500 mL), washed with brine (500 mL), and dried over anhydrous sodium sulfate. The dried solution is filtered and concentrated to a light yellow solid. This solid is purified by flash column chromatography (1:9 to 2:3 ethyl acetate:hexanes) providing a light yellow solid. Trituration of this solid with ether (20 mL) afforded the thiazole (**3**) as a white solid (19 g, 92%).

Step 4: Acid (4)

[125] A solution of the thiazole (**3**) (5 g, 15.3 mmol, 1 equiv.) in tetrahydrofuran (40 mL) is added to a solution of sodium hydroxide (3.68 g, 91.9 mmol, 6 equiv.) in water (40 mL) at 23°C. The resulting mixture is stirred vigorously at 23°C for 3 hours, then is concentrated to 20 mL. The concentrated mixture is cooled to 0°C and the pH is adjusted to 3 by the dropwise addition of concentrated HCl solution. The white solid is collected by filtration to provide the desired carboxylic acid (**4**) as a white solid (4.3 g, 94%).

Step 5: Weinreb Amide (5)

[126] HBTU (21 g, 55.5 mmol, 1.5 equiv.) is added to a solution of the acid (**4**) (11 g, 37 mmol, 1 equiv.) in DMF (100 mL) at 23°C. The resulting mixture is cooled to 0°C. DIEA (32.2 mL, 185 mmol, 5 equiv.) and *N,O*-dimethylhydroxylamine hydrochloride (4.33 g, 44.4 mmol, 1.2 equiv.) are added in sequence to the reaction mixture prepared above at 0°C.

46

The resulting mixture is allowed to stir at 0°C for 1 hour, then at 23°C for 3 hours. The reaction is then concentrated to a brown oil. This residue is partitioned between ethyl acetate (500 mL) and water (1 L). The organic phase is separated and the aqueous phase is further extracted with ethyl acetate (2 × 500 mL). The organic phases are combined, washed with saturated sodium bicarbonate solution (500 mL), washed with 5% citric acid solution (500 mL), washed with brine (500 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The dried solution is filtered and concentrated to a light yellow solid. This solid is purified by flash column chromatography (1:9 to 9:1 ethyl acetate:hexanes) providing the weinreb amide (5) as a light yellow solid (11.1 g, 92%)

Step 6: Ketone (6)

[127] 4-Fluorophenyl magnesium bromide (0.8 M in THF, 27.5 mL, 22 mmol, 3 equiv.) is added dropwise via syringe to a solution of the weinreb amide (5) (2.5 g, 7.32 mmol, 1 equiv.) in THF (70 mL) at -55°C (dry ice/isopropanol bath). The mixture is stirred at -55°C for 1 hour, then an additional portion of 4-fluorophenyl magnesium bromide (0.8 M in THF, 27.5 mL, 22 mmol, 3 equiv.) is added to drive the reaction to completion. The resulting mixture is allowed to warm to -10°C over 2 hours and was stirred at that temperature for an additional 30 minutes. The mixture is then cooled to -55°C and saturated ammonium chloride solution (50 mL) is added dropwise via syringe. The mixture was partitioned between water (1 L) and ethyl acetate (250 mL). The organic phase is separated and the aqueous phase is further extracted with ethyl acetate (2 × 250 mL). The organic phases are combined, washed with brine (500 mL) and dried over anhydrous sodium sulfate. The dried solution is filtered and concentrated to a light yellow oil. This oil is purified by flash column chromatography (1:9 to 3:7 ethyl acetate:hexanes) providing the ketone (6) as a clear oil (2.3 g, 83%).

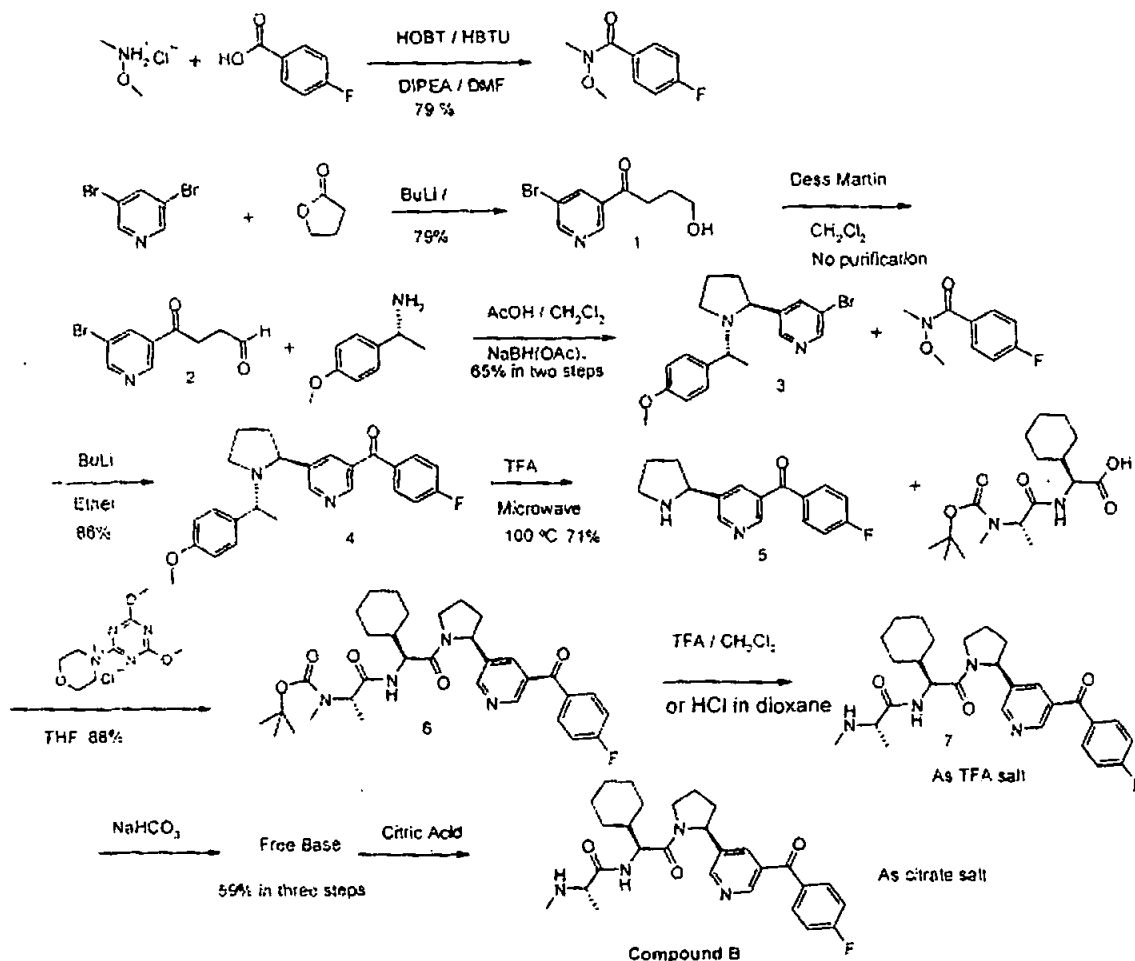
[128] The rest of the synthesis follows procedures that were disclosed in WO 05/097791 which published October 20, 2005, resulting in Compound A: MS ESI 501.23 (M+H)⁺.

127

-32-

Example 2 (S)-N-[(S)-Cyclohexyl-(ethyl-((S)-1-[5-(4-fluoro-benzoyl)-pyridin-3-yl]-propyl)-carbamoyl)-methyl]-2-methylamino-propionamide

[129] The title compound, hereinafter referred to as Compound B, is prepared by the following reaction scheme:



Step 1: 1-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-4-hydroxy-butan-1-one (1)

[130] To a solution of 3,5-bibromopyridine (20.0 g, 84.4 mmole) in 300 mL of ether at -70°C, is added BuLi (30.4 mL, 75.96 mmole, 2.5 M in hexane) slowly (maintaining internal T < -65°C). After stirring at -70°C for 1 hour, γ -butyrolactone (10.9 g, 126.6 mmole) is added slowly (maintaining internal T < -65°C). After stirring at -70°C for 2 hours, the reaction mixture is warmed to 0°C, and quenched with 100 mL of water and extracted with 2 x 150 mL of ether. The combined organic layers are concentrated and purified by chromatography

28

-33-

(CH₂Cl₂ 95%, EtOAc 5%) to give 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-4-hydroxy-butan-1-one (1) (14.7 g, yield 79%) as pale yellow liquid.

Step 2: 4-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-4-oxo-butyraldehyde (2)

[131] To a solution of 1-(5-bromo-pyridin-3-yl)-4-hydroxy-butan-1-one (1) (5.0 g, 20.5 mmole) in 90 mL of CH₂Cl₂ at 25°C, is added a solution of Dess-Martin periodinane (9.6 g, 22.5 mmole) in 70 mL of CH₂Cl₂ slowly. After stirring at 25°C for 20 minutes, the reaction mixture is diluted with 200 mL of ether (a lot of white precipitates came out of the solution) and cooled by dry-ice-acetone bath. The solid is filtered out and discarded. The filtrate is concentrated. The residue is diluted with 100 mL of ether and cooled by dry-ice-acetone bath and precipitates was removed by filtration. The filtrate is concentrated to give 6.2 g of 4-(5-Bromo-pyridin-3-yl)-4-oxo-butyraldehyde (2) as a pale brown oil which turned to a pale brown solid after cooled to 0 °C, without further purification for next step reaction.

Step 3: 3-Bromo-5-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridine (3)

[132] To a solution of 4-(5-bromo-pyridin-3-yl)-4-oxo-butyraldehyde (2) (crude from Step 2, 20.5 mmole) in 150 mL of CH₂Cl₂ at -70°C, is added 3.5 mL of acetic acid and triacetoxyl sodium borohydride (10.2 g, 48.0 mmole) and then *R*-(+)-1-(4-methoxyphenyl)ethylamine (3.9 g, 26.0 mmole) slowly with stirring. After stirring at -70°C for 1 hour, the reaction mixture is warmed to room temperature. After stirring at room temperature °C for 2 hours, the reaction mixture was diluted with 200 mL of CH₂Cl₂, and washed with a solution of 50 mL of water and 20 mL of saturated sodium bicarbonate, and 2 x 100 mL of water. After concentration, the crude product (dr = 86 : 14 by HPLC analysis) is purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂ 95%, EtOAc 5%) to give 3-bromo-5-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridine (3) (4.7 g, yield 65% in two steps) as a light brown viscose liquid.

Step 4a: 4-Fluoro-N-methoxy-N-methyl-benzamide (4a)

[133] To a solution of 4-fluorobenzoic acid (6.8 g, 48.57 mmole) in 100 mL of DMF at room temperature, is added diisopropylethylamine (25.3 mL, 145.7 mmole). After stirring at room temperature for 20 minutes, HOBt (7.22 g, 53.43 mmole), HBTU (20.26 g, 53.43 mmole) and *N,O*-dimethyl hydroxylamine hydrochloride (5.69 g, 58.29 mmole) are added to the reaction solution. After stirring at room temperature for 2 hours, the reaction solution is diluted with 200 mL of EtOAc and washed with 4 x 50 mL of water. The combined organic

29

-34-

layers is concentrated and purified by flash column chromatography (hexane 70%, EtOAc 30%) to yield 4-fluoro-*N*-methoxy-*N*-methyl-benzamide (**4a**) (7.0 g, yield 79%).

Step 4: (4-Fluoro-phenyl)-(5-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridin-3-yl)-methanone (4)

[134] To a solution of 3-bromo-5-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridine (**3**) (6.0 g, 16.6 mmole) in 100 mL of ether at -73°C, is added a solution of butyl lithium (7.3 mL, 18.3 mmole, 2.5 M in hexane) slowly (maintaining internal T < -70°C). After stirring at -73°C for 30 minutes, a solution of 4-fluoro-*N*-methoxy-*N*-methyl-benzamide (**4a**) (4.56 g, 24.9 mmole) in 15 mL of ether is added slowly (maintaining internal T < -70°C). After stirring at -70°C for 1.5 hours, the reaction is quenched by addition of 20 mL of water and warmed to room temperature with stirring. The resulting mixture is diluted with 100 mL of EtOAc and washed with 2 x 30 mL of water. The organic layer is concentrated and purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂ 95%, EtOAc 5%) to give (4-fluoro-phenyl)-(5-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridin-3-yl)-methanone (**4**) (6.4 g, yield 86%) as a light brown viscose liquid.

Step 5: 4-Fluoro-phenyl)-((S)-5-pyrrolidin-2-yl-pyridin-3-yl)-methanone (5)

[135] A solution of (4-fluoro-phenyl)-(5-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridin-3-yl)-methanone (**4**) (3.3 g, 8.17 mmole) in 5 mL of TFA is heated at 100°C in a microwave reactor for 30 minutes. The result solution is concentrated to remove TFA. The residue is diluted with 100 mL of CH₂Cl₂, and basified by washing with 5 mL of saturated sodium bicarbonate. The organic layer is concentrated and purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂ 80% MeOH 20% gradient in 30 minutes) to give 4-fluoro-phenyl)-((S)-5-pyrrolidin-2-yl-pyridin-3-yl)-methanone (**5**) (1.57 g, yield 71%) as a light brown viscose liquid.

Step 6: (S)-1-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoyl)-pyridin-3-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethylcarbamoyl)-ethyl)-methyl-carbamic acid tert-butyl ester (6)

[136] To a solution of 4-fluoro-phenyl)-((S)-5-pyrrolidin-2-yl-pyridin-3-yl)-methanone (2.57 g, 9.5 mmole) and (S)-[(S)-2-(*tert*-butoxycarbonyl-methyl-amino)-propionylamino]-cyclohexyl-acetic acid (**5**) (3.58 g, 10.5 mmole) in 75 mL of THF at 0°C, is added 4-(4,6-dimethoxy-{1,3,5}triazin-2-yl)-4-methyl-morpholinium chloride hydrate (2.97 g, 10.7 mmole) in one portion. After stirring at 20°C for 2 hours, the reaction mixture is diluted with 100 mL of EtOAc, and washed with 3 x 20 mL of water. After concentration, the crude product is

50

-35-

purified by flash column chromatography (CH_2Cl_2 95%, MeOH 5%) to give (S)-1-((S)-1-cyclohexyl-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoyl)-pyridin-3-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethylcarbamoyl)-ethyl]-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (6) (5.0 g, yield 88%) as pale yellow solid.

Step 7: (S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoyl)-pyridin-3-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide dihydrotrifluoroacetate (7)

[137] To a solution of (S)-1-((S)-1-cyclohexyl-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoyl)-pyridin-3-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethylcarbamoyl)-ethyl]-methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (6) (4.78 g, 8.05 mmole) in 3 mL of CH_2Cl_2 at -20°C , is added 10 mL of TFA (pre-cooled to -20°C) slowly. After stirring at 0°C for 30 minutes, the reaction mixture is concentrated to remove TFA as much as possible at room temperature under high vacuum. The crude product is purified by reversed phase HPLC (Column: Waters Sunfire, 50 x 50 mm; mobile phase: CH_3CN 25% H_2O 75% with 0.1% TFA to CH_3CN 45% H_2O 55% with 0.1% TFA by gradient in 8 minutes; flow rate 65 mL/minute; detector: 215 nm UV) to give (S)-N-((S)-1-cyclohexyl-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoyl)-pyridin-3-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide dihydrotrifluoroacetate (7) (3.4 g, 4.70 mmol, 58% based on 2 TFA salt) as colorless glassy solid.

[138] An alternative procedure for Boc deprotection of Compound B employs HCl in dioxane instead of TFA: 3.38 g of dipeptide-coupled product is dissolved in 50 mL of CH_2Cl_2 at -30°C . 8 mL HCl in dioxane (4.0 M) was added slowly and reaction was stirred at -30°C for 30 minutes. The bath was then removed and the reaction warmed to room temperature over 2 hours. By LC/MS, the reaction was complete at 2.5 hours. Evaporate the solvent to dryness to get an oil, which is then purified on the HPLC. The yield is 70-81%.

Step 8: (S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoyl)-pyridin-3-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide citrate (Compound B)

[139] The TFA salt, (S)-N-((S)-1-cyclohexyl-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoyl)-pyridin-3-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide dihydrotrifluoroacetate (7) (3.4 g) is dissolved in 50 mL of CH_2Cl_2 and basified by saturated sodium bicarbonate to pH = 8. The solution of free base is washed with 2 x 5 mL of water and dried over sodium sulfate, and is concentrated to give (S)-N-((S)-1-cyclohexyl-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoyl)-pyridin-3-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide (2.37 g, 4.80 mmole) which is dissolved in a solution of citric acid (901 mg, 4.80 mmole) in 200 mL of water. The solution was dried by freeze dryer to give (S)-N-((S)-1-cyclohexyl-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoyl)-pyridin-3-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide citrate, Compound B,

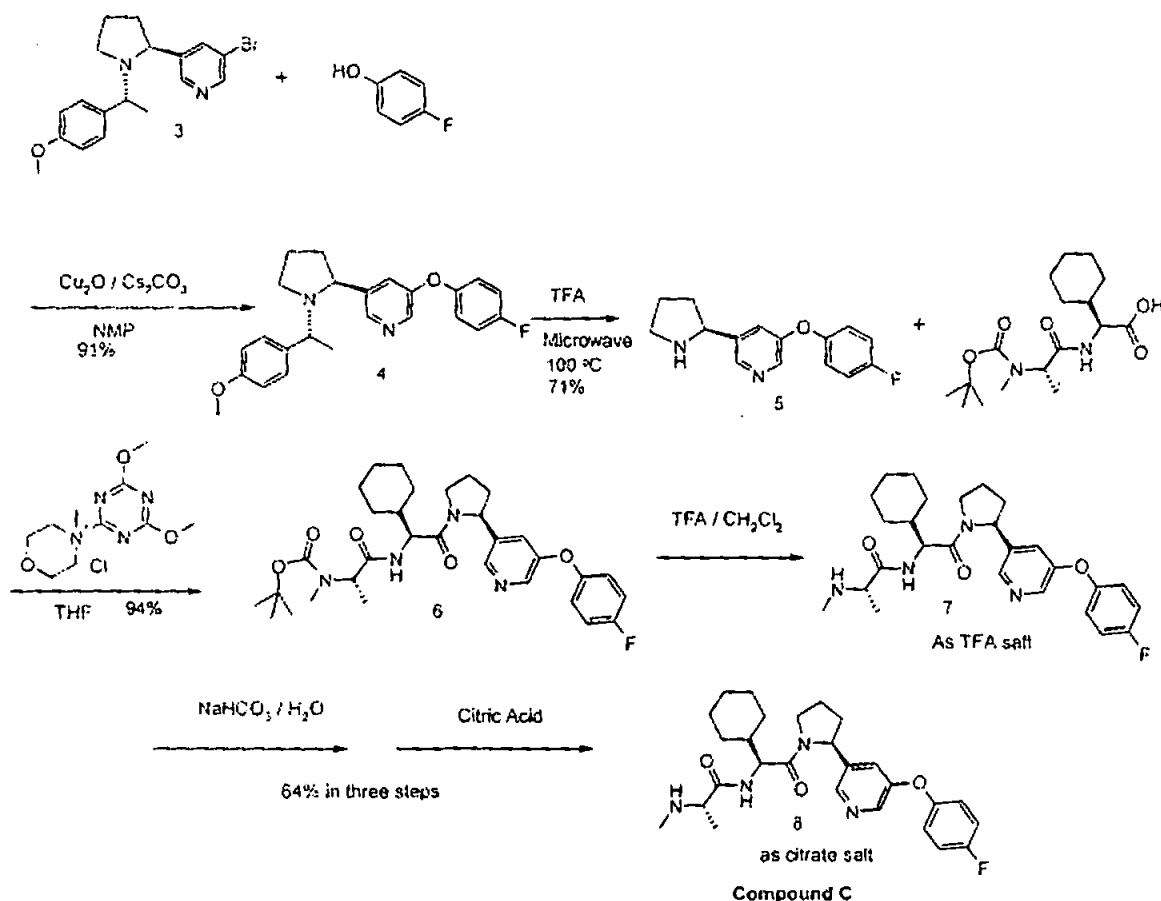
51

-36-

(3.23 g, yield 59% in three steps from compound 6) as light yellow solid. MS ESI 495.27 (M+H)⁺.

Example 3 (S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-3-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide

[140] The title compound, hereinafter Compound C, can be prepared by the following reaction:



Step 1: 3-(4-Fluoro-phenoxy)-5-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridine (4)

[141] The mixture of 3-bromo-5-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridine (3) (2.0 g, 5.54 mmole), 4-fluorophenol (3.1 g, 27.7 mmole), copper oxide (0.5 g, catalyst) and cesium carbonate (5.4 g, 16.6 mmole) in 10 mL of 1-N-methyl-2-pyrrolidinone is heated to 190°C in a microwave reactor for 30 minutes. The reaction solution is diluted with 150 mL of EtOAc and filtered through celite. The filtrate is washed with 4 x 30 mL of water. The organic layer is concentrated and purified by flash column chromatography (hexane

-37-

100% to hexane 60% and EtOAc 40% by gradient in 20 minutes)) to give 3-(4-fluoro-phenoxy)-5-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridine (**4**) (1.98 g, yield 91%) as a light yellow viscose liquid.

Step 2: 3-(4-Fluoro-phenoxy)-5-(S)-pyrrolidin-2-yl-pyridine (**5**)

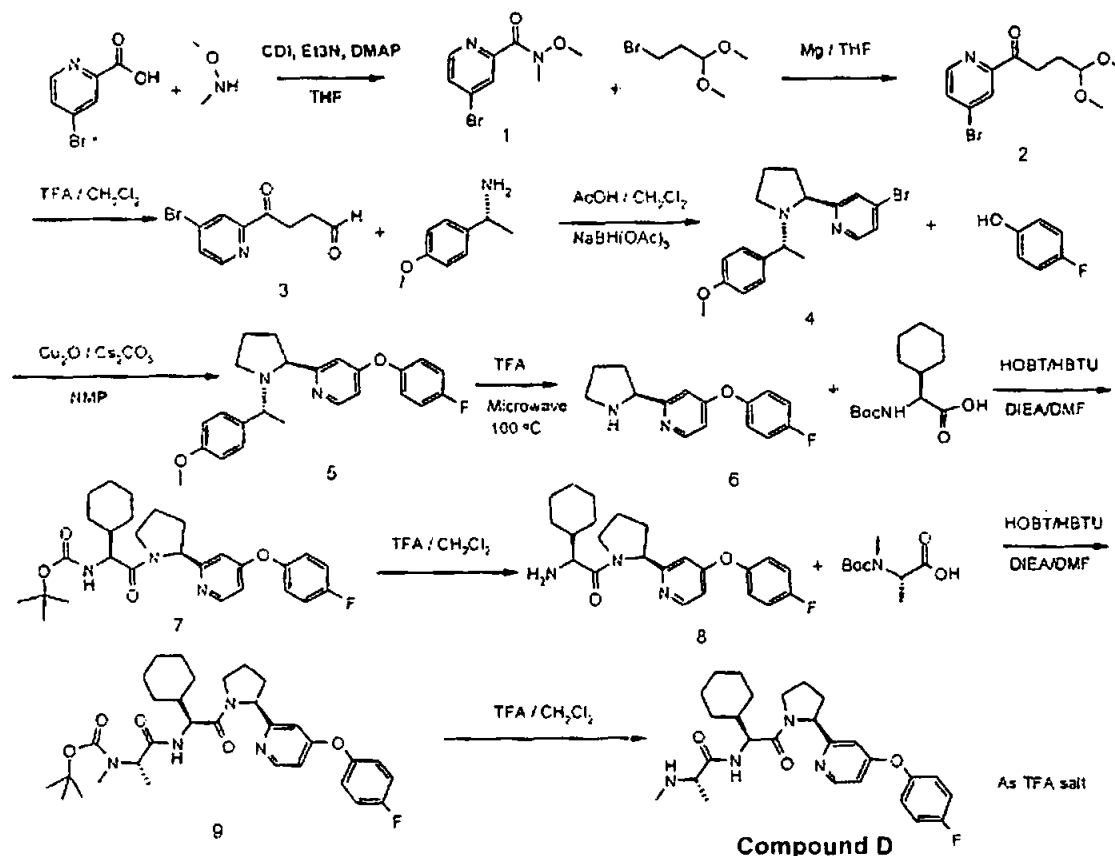
[142] A solution of 3-(4-fluoro-phenoxy)-5-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridine (**4**) (1.98 g, 5.05 mmole) in 5 mL of TFA is heated at 100°C in a microwave reactor for 20 minutes. The result solution is concentrated to remove TFA. The residue is diluted with 20 mL of CH₂Cl₂, and basified by washing with 5 mL of saturated sodium bicarbonate. The organic layer is concentrated and purified by flash column chromatography (CH₂Cl₂ 100% to CH₂Cl₂ 95% MeOH 5%) to give 3-(4-fluoro-phenoxy)-5-(S)-pyrrolidin-2-yl-pyridine (**5**) (923 mg, yield 71%) as pale yellow solid.

[143] For the rest of the synthesis of Compound C, MS ESI 483.27 (M+H)⁺, follow the corresponding procedures used in Example 2.

S3

Example 4 (S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[4-(4-fluorophenoxy)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide

[144] The title compound, hereinafter Compound D, can be prepared by the following reaction scheme:



Step 1: 4-Bromo-pyridine-2-carboxylic acid methoxy-methyl-amide (1)

[145] To a solution of commercially-available 4-bromopyridine-2-carboxylic acid (10.0 g, 49.5 mmole) in 200 mL of anhydrous THF at room temperature is added *N,O*-hydroxylamine hydrochloride (4.83 g, 49.5 mmol), triethylamine (6.9 mL, 49.5 mmol), carbonyl diimidazole (CDI) (12.0 g, 74.3 mmol) and *N,N*-dimethyl amino pyridine (DMAP) (20 mg, 0.16 mmol). After stirring at room temperature for 4 hours, an aliquot is taken and injected on LC-MS to check the reaction progress. Upon completion of the reaction, the reaction mixture is quenched with 100 mL of water and extracted with 2 x 150 mL of ethyl acetate. The combined organic layers are concentrated and purified by chromatography (hexanes 95%, EtOAc 5% step gradient) to give 4-bromo-pyridine-2-carboxylic acid methoxy-methyl-amide (1) as a thick yellow oil (10.4 g, yield 86%) MS ES+ 247.02.

54

-39-

Step 2: 1-(4-Bromo-pyridin-2-yl)-4,4-dimethoxy-butan-1-one (2)

[146] To a solution of (1) (8.86 g, 36.2 mmole) in 250 mL of anhydrous THF in a 3-neck flamed dried round bottom flask at -70°C (acetone-dry ice bath) is slowly added the Grignard reagent prepared from bromopropionaldehyde dimethyl acetal (16.5 g, 90.4 mmol) and Mg turnings (4.39 g, 181 mmol) in anhydrous THF (250 mL), maintaining internal temperature around -68°C to -70°C. After stirring at -70°C for 2 hours, the reaction mixture is diluted with 200 mL of water with the dry ice bath removed. The mixture is poured into a separatory funnel, and the mixture is extracted 3 times with ethyl acetate (150 mL). The organic layers are combined and dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated leaving a thick yellow oil (11g, 100% crude yield, MS ES+258.02).

Step 3: 4-(4-Bromo-pyridin-2-yl)-4-oxo-butyraldehyde (3)

[147] To a solution of 1-(4-bromo-pyridin-2-yl)-4,4-dimethoxy-butan-1-one (2) (crude from Step 2, 11 g, 38.2 mmol) in 100 of CH₂Cl₂ at room temperature is added trifluoroacetic acid (10.9 g, 95.4 mmol) and the reaction mixture is stirred overnight. The reaction is concentrated, the residue dissolved in ethyl acetate (150 mL) and washed with water 3 times. The organic layers are combined, dried over Na₂SO₄ and the solvent evaporated. The residue is purified by flash column chromatography (30% EtOAc in hexanes) to give 4-(4-bromo-pyridin-2-yl)-4-oxo-butyraldehyde (3) as an yellow oil. (4.16 g, 45%): MS ES+ 244.04.

Step 4: 4-Bromo-2-((1S,2S)-1-[1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-pyridine (4)

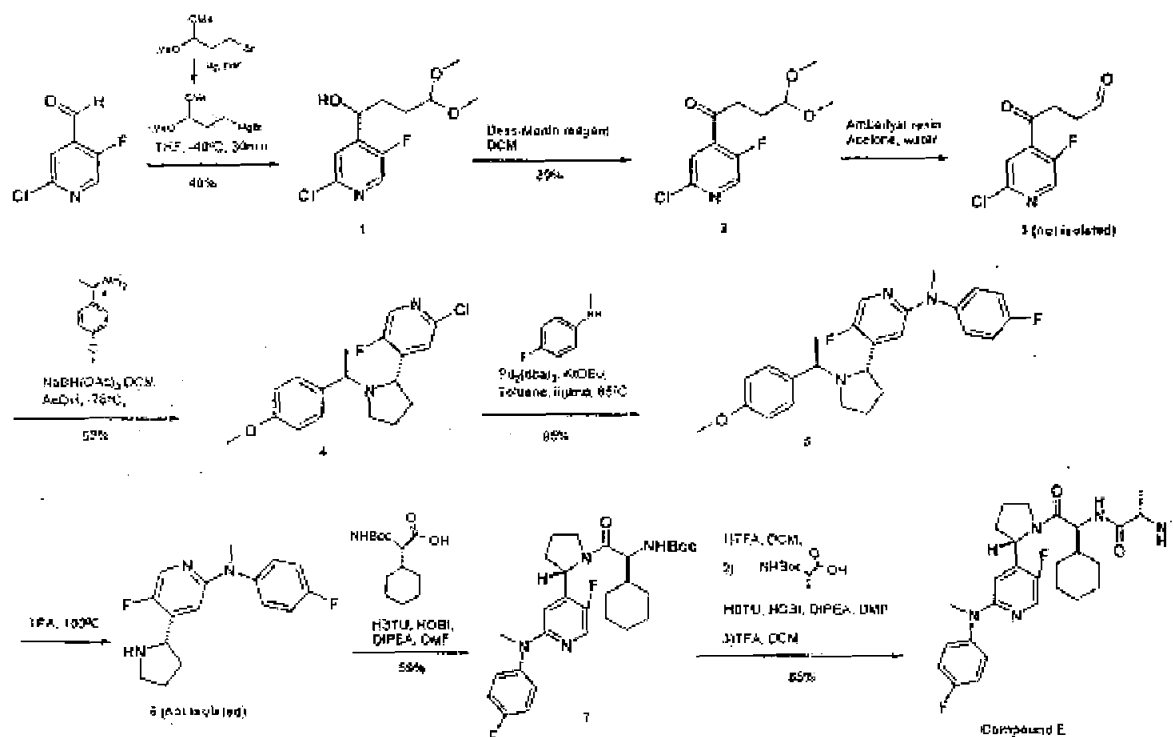
[148] To a solution of 4-(4-bromo-pyridin-2-yl)-4-oxo-butyraldehyde (3) (720 mg, 2.97 mmol) in CH₂Cl₂ at -70°C is added acetic acid (8.93 mg, 0.15 mmol), NaBH(OAc)₃ (1.58 g, 7.44 mmol) and (*R*)-(+)-1-(4-methoxyphenyl)ethylamine (540 mg, 3.6 mmol). The reaction mixture is stirred at -70°C for 1 hour, then warmed up to room temperature by removing the ice bath and letting it stir for another 2 hours. The reaction mixture is quenched by adding water (25 mL) is washed with 4 x 20 mL of water. The combined organic layers is concentrated and purified by flash column chromatography (hexane 70%, EtOAc 30%) to yield 4-bromo-2-((1S,2S)-1-[1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl)-pyridine (4) (386 mg, 36% yield) as a yellow solid: MS ES+363.10.

[149] For the rest of the synthesis of Compound D, MS ESI 483.27 (M+H)⁺, follow the corresponding procedures used in the synthesis of Examples 1 and 3.

-40-

Example 5 (S)-N-[(S)-Cyclohexyl-2-[(S)-2-{5-fluoro-2-[(4-fluoro-phenyl)-methyl-amino]-pyridin-4-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl]-2-methylamino-propionamide

[150] The title compound, herein after, Compound E, is prepared by the following reaction scheme:



1-(2-Chloro-5-fluoro-pyridin-4-yl)-4,4-dimethoxy-butan-1-ol (1)

[151] To a solution of Mg (0.71 g, 30 mmol) in THF (10 mL) are added cat. iodine and a solution of 3-bromo-1,1-dimethoxy-propane (3.99 g, 21.57 mmol) in THF (10 mL). The mixture is stirred at room temperature for 2 hours. At -30°C, to a solution of 2-chloro-5-fluoro-pyridine-4-carbaldehyde (2.0 g, 12.54 mmol) in THF (5 mL) is added to the above prepared Grignard reagent. The mixture is stirred at this temperature for 2 hours. Then the reaction mixture is cooled in an ice bath, saturated NH_4Cl and water are added and the mixture is extracted with EtOAc. The combined organic layers are washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated down. The crude product is purified by chromatography (EtOAc/hexane: 10% ~ 40%) to give 1-(2-chloro-5-fluoro-pyridin-4-yl)-4,4-dimethoxy-butan-1-ol (0.81 g, 25%). $M/Z=264.13[M+1]$

1-(2-Chloro-5-fluoro-pyridin-4-yl)-4,4-dimethoxy-butan-1-one (2)

[152] The suspension of 1-(2-chloro-5-fluoro-pyridin-4-yl)-4,4-dimethoxy-butan-1-ol (0.80 g, 3.03 mmol) and Dess-Martin reagent (1.54 g, 3.64 mmol) in DCM (20 mL) is stirred at room temperature for 3 hours. The precipitate is filtered. Water is added to the filtrate and extracted with DCM. The combined organic layers are washed with water, brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated down. The crude product is purified by chromatography (EtOAc/hexane: 5% ~ 20%) to give 1-(2-chloro-5-fluoro-pyridin-4-yl)-4,4-dimethoxy-butan-1-one (0.71 g, 89%). $M/Z=262.10[M+1]$

1-(2-Chloro-5-fluoro-4-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridine (4)

[153] To a solution of 1-(2-chloro-5-fluoro-pyridin-4-yl)-4,4-dimethoxy-butan-1-one (0.71 g, 2.71 mmol) in acetone (15 mL) is added Amberlyst resin 15 (1.1 g) and water (0.5 mL). After mechanical shaking for 3 hours at room temperature, the mixture is filtered. The resin beads are washed with acetone and dichloromethane. The filtrate is concentrated down to give 4-(2-chloro-5-fluoro-pyridin-4-yl)-4-oxo-butylaldehyde (3), which is used in next step without further purification.

[154] The solution of 4-(2-chloro-5-fluoro-pyridin-4-yl)-4-oxo-butylaldehyde in dichloromethane (25 mL) is cooled to -78°C , then sodium triethoxyborohydride (1.72 g, 8.14 mmol) and acetic acid (0.2 mL) are added. After the mixture was stirred at this temperature for 30 minutes, *R*(+)- α -methylbenzylamine (0.39 g, 2.57 mmol) is added and the mixture was warmed up to room temperature overnight. Saturated NaHCO_3 is added to the mixture and the layers are separated. The aqueous layer is extracted with dichloromethane and the combined organic layers are washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated down. The crude product is purified by chromatography (EtOAc/hexane: 5% ~ 20%) to give 1-(2-chloro-5-fluoro-4-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridine (0.57 g, 62%). HR Mass $M/Z=335.1330[M+1]$

(5-Fluoro-4-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridin-2-yl)-(4-fluoro-phenyl)-methyl-amine (5)

[155] To a solution of 1-(2-chloro-5-fluoro-4-((S)-1-((R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl)-pyrrolidin-2-yl)-pyridine (100 mg, 0.30 mmol) in toluene (25 mL) are added (4-fluoro-phenyl)-methyl-amine (48 mg, 0.39 mmol), 2-(dicyclohexylphosphino)-biphenyl (10 mg, 0.03 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 mg, 0.015 mmol) and potassium *tert*-butoxide (84 mg, 0.75 mmol). The

57



reaction mixture is stirred at 85°C for 3 hours and cooled to room temperature. Water and EtOAc are added to the mixture. The layers are separated and the aqueous layer is extracted with EtOAc. The combined organic layers are washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated down. The crude product is purified by chromatography (EtOAc/hexane: 10% ~ 40%) to give (5-fluoro-4-[(S)-1-[(R)-1-(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-pyrrolidin-2-yl]-pyridin-2-yl)-(4-fluoro-phenyl)-methyl-amine (120 mg, 95%). M/Z=424.23 [M+1]

[156] For the rest of the synthesis of Compound E, MS ESI 514.30 (M+H)⁺, follow the corresponding procedures used in the synthesis of Examples 1 and 3.

Examples 6-31

[157] The following compounds are made by procedures similar to those in the above examples.

Ex.	Name	+MS ESI (M+H) ⁺
6	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-5-methyl-thiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	515
7	(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-Benzoyl-5-methyl-oxazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl)-1-cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	481
8	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-5-methyl-oxazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	499
9	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-5-methyl-thiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	487
10	(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-Benzoyl-oxazol-2-yl)-pyrrolidin-1-yl)-1-cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	485
11	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[4-(2,4-difluoro-benzoyl)-thiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	519
12	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[4-(1H-indole-2-carbonyl)-thiazol-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	522
13	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[2-(4-fluoro-phenoxy)-pyridin-4-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	483.27

Ex.	Name	+MS ESI (M+H) ⁺
14	(S)-N-((S)-1-((S)-2-{2-[(4-Fluoro-phenyl)-methyl-amino]-pyridin-4-yl}-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl)-2-methylamino-propionamide	456.27
15	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[2-(4-fluoro-benzoyl)-pyridin-4-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	495.27
16	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-pyridin-2-ylamino)-pyridin-4-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	483.28
17	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-{3-fluoro-2-[(4-fluoro-phenyl)-methyl-amino]-pyridin-4-yl}-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	514.29
18	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[3-fluoro-2-(4-fluoro-benzoyl)-pyridin-4-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	513.26
19	(S)-N-((S)-2-((S)-2-{2-Amino-6-[N-(4-fluoro-phenyl)-hydrazino]-pyridin-4-yl}-pyrrolidin-1-yl)-1-cyclohexyl-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	512.31
20	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-oxo-2-((S)-2-(4-phenoxy-pyridin-2-yl)-pyrrolidin-1-yl)-ethyl)-2-methylamino-propionamide	465.3
21	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[6-(4-fluoro-phenoxy)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	498.3
22	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoyl)-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	495.3
23	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[6-(4-fluoro-benzoyl)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	510.3
24	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-{5-[(4-fluoro-phenyl)-methyl-amino]-pyridin-3-yl}-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	496.3
25	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[4-[(4-fluoro-phenyl)-methyl-amino]-pyridin-2-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	496.3



Ex.	Name	+MS ESI (M+H) ⁺
26	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[6-[(4-fluoro-phenyl)-methyl-amino]-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	511.3
27	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Fluoro-benzoyl)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl)-2-methylamino-propionamide	458.2
28	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Fluoro-benzoyl)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl)-2-methylamino-propionamide	470.2
29	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-[(4-Fluoro-phenyl)-methyl-amino]-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl)-2-methylamino-propionamide	471.3
30	(S)-N-((S)-1-Cyclohexyl-2-((S)-2-[6-(4-fluoro-phenylamino)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-ethyl)-2-methylamino-propionamide	497.3
31	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Fluoro-phenylamino)-2-methyl-pyrimidin-4-yl]-pyrrolidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl)-2-methylamino-propionamide	457.3

[158] In order to measure the ability of the inventive compounds to bind the BIR3 peptide binding pocket an ELISA and a cell based assays are utilized.

Example 32 Elisa

[159] Compounds are incubated with GST-BIR3 fusion protein and biotinylated SMAC peptide (AVPFAQK) in streptavidin-coated 96-well plates. For XIAP BIR3 Smac Elisa, a GST-BIR3 fusion containing amino acids 248-358 from XIAP is used. For CIAP1 BIR3 Smac Elisa, a GST-BIR3 fusion containing amino acids 259-364 from CIAP1 is used. Following a 30-minute incubation, wells are extensively washed. The remaining GST-BIR3 fusion protein is monitored by ELISA assay involving first, incubation with goat anti-GST antibodies followed by washing and incubation with alkaline phosphatase conjugated anti-goat antibodies. Signal is amplified using Attophos (Promega) and read with Cytofluor Ex 450 nm/40 and Em 580 nm. IC₅₀s correspond to concentration of compound which displaces half of GST-BIR3 signal. The IC₅₀ for non-biotinylated Smac is 400 nM. The IC₅₀ values of compounds of Examples 1-4 in the described ELISA assays ranged from <0.001-10 μ M.

61

Example 33 Cell Proliferation Assay

[0160] The ability of compounds to inhibit tumor cell growth *in vitro* is monitored using the CellTiter 96[®] AQueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (Promega). This assay is composed of solutions of a novel tetrazolium compound [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium, inner salt; MTS] and an electron coupling reagent (phenazine methosulfate) PMS. MTS is bioreduced by cells into a formazan product, the absorbance of which is measured at 490 nm. The conversion of MTS into the aqueous soluble formazan product is accomplished by dehydrogenase enzymes found in metabolically active cells. The quantity of formazan product as measured by the amount of 490 nm absorbance is directly proportional to the number of living cells in culture. The IC₅₀ values of compounds described in Examples 1-4 in this cell assay ranged from <0.001-50 μ M.

Example 34 Tablets 1 comprising compounds of the formula (I)

[161] Tablets, comprising, as active ingredient, 50 mg of any one of the compounds of formula (I) mentioned in the preceding Examples 1-4 of the following composition are prepared using routine method:

Composition	
Active Ingredient	50 mg
Wheat starch	60 mg
Lactose	50 mg
Colloidal silica	5 mg
Talcum	9 mg
Magnesium stearate	1 mg
Total	175 mg

[162] Manufacture: The active ingredient is combined with part of the wheat starch, the lactose and the colloidal silica and the mixture pressed through a sieve. A further part of the wheat starch is mixed with 5-fold amount of water on a water bath to form a paste and the mixture made first is kneaded with this paste until a weakly plastic mass is formed.

[163] The dry granules are pressed through a sieve having a mesh size of 3 mm, mixed with a pre-sieved mixture (1 mm sieve) of the remaining corn starch, magnesium stearate and talcum and compressed to form slightly biconvex tablets.

Example 35 Tablets 2 comprising compounds of the formula (I)

62

-46-

[164] Tablets, comprising, as active ingredient, 100 mg of any one of the compounds of formula (I) of Examples 1-4 are prepared with the following standard procedures:

Composition	
Active Ingredient	100 mg
Crystalline lactose	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
Magnesium stearate	5 mg
Total	447 mg

[165] Manufacture: The active ingredient is mixed with the carrier materials and compressed by means of a tableting machine (Korsch EKO, Stempeldurchmesser 10 mm).

Example 36 Capsules

[166] Capsules, comprising as active ingredient, 100 mg of any one of the compounds of formula (I) given in Examples 1-4, of the following composition are prepared according to standard procedures:

Composition	
Active Ingredient	100 mg
Avicel	200 mg
PVPPXL	15 mg
Aerosil	2 mg
Magnesium stearate	1.5 mg
Total	318.5 mg

[167] Manufacturing is done by mixing the components and filling them into hard gelatine capsules, size 1.

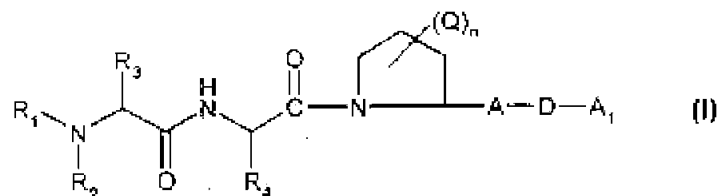
[168] The term "active ingredient", as used herein, refers to a compound of formulae (I)-(VII) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as defined herein.

[169] The above preferred embodiments are given to illustrate the scope and spirit of the present invention. The descriptions provided herein will make apparent to those skilled in the art other embodiments and examples. These other embodiments and examples are within the contemplation of the present invention. Therefore, the present invention should be limited only by the appended claims.

63

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound of formula (I):



or pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein

R_1 is H, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl or C_3 - C_{10} cycloalkyl, which R_1 may be unsubstituted or substituted;

R_2 is H, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl which R_2 may be unsubstituted or substituted;

R_3 is H, CF_3 , C_2F_5 , C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, CH_2Z , or

R_2 and R_3 , taken together with the nitrogen atom to which they are attached, form a heterocyclic ring, which alkyl, alkenyl, alkynyl or het ring may be unsubstituted or substituted;

Z is H, OH, F, Cl, CH_3 , CH_2Cl , CH_2F or CH_2OH ;

R_4 is C_0 - $_{10}$ alkyl, C_0 - $_{10}$ alkenyl, C_0 - $_{10}$ alkynyl, C_3 - C_{10} cycloalkyl, wherein the C_0 - $_{10}$ alkyl, or cycloalkyl group is unsubstituted or substituted;

A is het, which may be substituted or unsubstituted;

D is C_1 - C_7 alkylene or C_2 - C_9 alkenylene, $C(O)$, O, NR_7 , $S(O)_r$, $C(O)$ - C_1 - C_{10} alkyl, O- C_1 - C_{10} alkyl, $S(O)_r$ - C_1 - C_{10} alkyl, $C(O)$ C_0 - C_{10} arylalkyl OC_0 - C_{10} arylalkyl, or $S(O)_r$ C_0 - C_{10} arylalkyl, which alkyl and aryl groups may be unsubstituted or substituted;

r is 0, 1 or 2;

A_1 is a substituted or unsubstituted aryl or unsubstituted or substituted het which substituents on aryl and het are halo, alkyl, lower alkoxy, NR_5R_6 , CN, NO_2 or SR_5 ;

each Q is independently H, C_1 - C_{10} alkyl, C_1 - C_{10} alkoxy, aryl C_1 - C_{10} alkoxy, OH, O- C_1 - C_{10} alkyl, $(CH_2)_{0-8}$ - C_3 - C_7 cycloalkyl, aryl, aryl C_1 - C_{10} alkyl, O- $(CH_2)_{0-8}$ aryl, $(CH_2)_{1-6}$ het, het, O- $(CH_2)_{1-6}$ het, - OR_{11} , $C(O)R_{11}$, - $C(O)N(R_{11})(R_{12})$, $N(R_{11})(R_{12})$, SR_{11} , $S(O)R_{11}$, $S(O)_2R_{11}$, $S(O)_2N(R_{11})(R_{12})$, or $NR_{11}-S(O)_2-(R_{12})$, wherein alkyl, cycloalkyl and aryl are unsubstituted or substituted;

64

-48-

n is 0, 1, 2 or 3, 4, 5, 6 or 7;

het is a 5- to 7-membered monocyclic heterocyclic ring containing 1-4 heteroring atoms selected from N, O and S or an 8- to 12-membered fused ring system that includes one 5- to 7-membered monocyclic heterocyclic ring containing 1, 2 or 3 heteroring atoms selected from N, O and S, which het is unsubstituted or substituted;

R_{11} and R_{12} are independently H, C_1 - C_{10} alkyl, $(CH_2)_{0-5}$ - C_3 - C_7 cycloalkyl, $(CH_2)_{0-6}$ - $(CH)_{0-1}$ -(aryl)₁₋₂, $C(O)$ - C_1 - C_{10} alkyl, $-C(O)$ -(CH_2)₁₋₆- C_3 - C_7 cycloalkyl, $-C(O)$ -O-(CH_2)₀₋₆-aryl, $-C(O)$ -(CH_2)₀₋₅-O-fluorenyl, $C(O)$ -NH-(CH_2)₀₋₆-aryl, $C(O)$ -(CH_2)₀₋₆-aryl, $C(O)$ -(CH_2)₁₋₆-het, $-C(S)$ - C_1 - C_{10} alkyl, $-C(S)$ -(CH_2)₁₋₆- C_3 - C_7 cycloalkyl, $-C(S)$ -O-(CH_2)₀₋₆-aryl, $-C(S)$ -(CH_2)₀₋₆-O-fluorenyl, $C(S)$ -NH-(CH_2)₀₋₆-aryl, $-C(S)$ -(CH_2)₀₋₆-aryl or $C(S)$ -(CH_2)₁₋₆-het, $C(O)R_{11}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $S(O)_nR_{11}$, $S(O)_mNR_{11}R_{12}$, $m = 1$ or 2 , $C(S)R_{11}$, $C(S)NR_{11}R_{12}$, $C(S)OR_{11}$, wherein alkyl, cycloalkyl and aryl are unsubstituted or substituted; or R_{11} and R_{12} are a substituent that facilitates transport of the molecule across a cell membrane, or

R_{11} and R_{12} together with the nitrogen atom form het,

wherein

the alkyl substituents of R_{11} and R_{12} may be unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from C_1 - C_{10} alkyl, halogen, OH, O- C_1 - C_6 alkyl, -S- C_1 - C_6 alkyl, CF_3 or $NR_{11}R_{12}$;

substituted cycloalkyl substituents of R_{11} and R_{12} are substituted by one or more substituents selected from a C_2 - C_{10} alkene; C_1 - C_6 alkyl; halogen; OH; O- C_1 - C_5 alkyl; S- C_1 - C_6 alkyl, CF_3 ; or $NR_{11}R_{12}$ and

substituted het or substituted aryl of R_{11} and R_{12} are substituted by one or more substituents selected from halogen, hydroxy, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, nitro, CNO- $C(O)$ - C_1 - C_4 alkyl and $C(O)$ -O- C_1 - C_4 -alkyl;

R_5 , R_6 and R_7 are independently hydrogen, lower alkyl, aryl, aryl lower alkyl, cycloalkyl, or cycloalkyl lower alkyl $C(O)R_5$, $S(O)R_5$, $C(O)OR_5$, $C(O)NR_5R_6$; and

the substituents on R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q, and A and A_1 groups are independently halo, hydroxy, lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, lower alkanoyl, lower alkoxy, aryl, aryl lower alkyl, amino, amino lower alkyl, diloweralkylamino, lower alkanoyl, amino lower alkoxy, nitro, cyano, cyano lower alkyl, carboxy, lower carbalkoxy, lower alkanoyl, aryloyl, lower arylalkanoyl, carbamoyl, *N*-mono- or *N,N*-dilower alkyl carbamoyl, lower alkyl carbamic acid ester, amidino, guanidine, ureido, mercapto, sulfo, lower alkylthio, sulfoamino, sulfonamide, benzosulfonamide, sulfonate, sulfanyl

-49-

lower alkyl, aryl sulfonamide, halogen substituted aryl sulfonate, lower alkylsulfinyl, arylsulfinyl; aryl-lower alkylsulfinyl, lower alkylarylsulfinyl, lower alkylsulfonyl, arylsulfonyl, aryl-lower alkylsulfonyl, lower aryl alkyl lower alkylarylsulfonyl, halogen-lower alkylmercapto, halogen-lower alkylsulfonyl, phosphono $(-P(=O)(OH)_2)$, hydroxy-lower alkoxy phosphoryl or di-lower alkoxyphosphoryl, $(R_9)NC(O)-NR_{10}R_{13}$, lower alkyl carbamic acid ester or carbamates or $-NR_8R_{14}$,

wherein

R_8 and R_{14} can be the same or different and are independently H or lower alkyl, or R_8 and R_{14} , together with the N atom, form a 3- to 8-membered heterocyclic ring containing a nitrogen heteroring atoms and may optionally contain one or two additional heteroring atoms selected from nitrogen, oxygen and sulfur, which heterocyclic ring may be unsubstituted or substituted with lower alkyl, halo, lower alkenyl, lower alkynyl, hydroxy, lower alkoxy, nitro, amino, lower alkyl, amino, diloweralkyl amino, cyano, carboxy, lower carbalkoxy, formyl, lower alkanoyl, oxo, carbarmoyl, *N*-lower or *N,N*-dilower alkyl carbamoyl, mercapto, or lower alkylthio; and

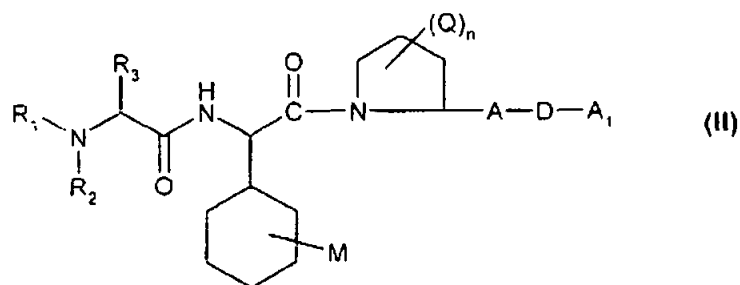
R_9 , R_{10} and R_{13} are independently hydrogen, lower alkyl, halogen substituted lower alkyl, aryl, aryl lower alkyl, halogen substituted aryl, halogen substituted aryl lower alkyl.

2. The compound according to Claim 1, wherein R_4 is C_5 - C_7 cycloalkyl which may be unsubstituted or substituted.
3. The compound according to Claim 2, wherein R_4 is cyclohexyl which may be unsubstituted or substituted.
4. The compound according to Claim 1, wherein R_1 , R_2 and R_3 are independently, H or C_1 - C_4 alkyl.
5. The compound according to Claim 1, wherein n is 0.
6. The compound according to Claim 1, wherein D is $-C(O)$, $-O-$, NR_7 or $S(O)_r$.
7. The compound according to Claim 1, wherein A_1 is substituted aryl.
8. The compound according to Claim 1, wherein A_1 is phenyl.
9. The compound according to Claim 1, wherein A is a 5- or 6-membered heteroaryl.

66

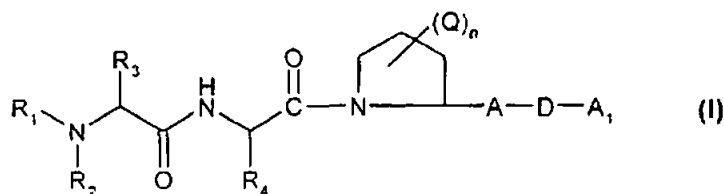
-50-

10. The compound according to Claim 9, wherein A is pyridyl or thiazolyl.
11. The compound according to Claim 1, having a formula:



or pharmaceutically acceptable salts thereof wherein M is H.

12. The compound according to Claim 11, wherein D is C(O) or O, S(O)_r, CH₃N or NH.
13. The compound according to Claim 11, wherein A is pyridyl or thiazolyl.
14. The compound according to Claim 1, wherein the compound has the formula:



or pharmaceutically acceptable salts thereof,

wherein

R₁ is H or C₁-C₄ alkyl, which may be unsubstituted or substituted;

R₂ is H or C₁-C₄-alkyl, which may be unsubstituted or substituted;

R₃ is H or C₁-C₂ alkyl, which may be unsubstituted or substituted;

R₄ is cyclohexyl, which may be unsubstituted or substituted;

A is 5- or 6-membered nitrogen, oxygen or sulfur containing heteroaryl, which may be unsubstituted or substituted;

D is C(O), O, S(O)_r, or NR₇;

A₁ is aryl, which is substituted; and

n is 0.

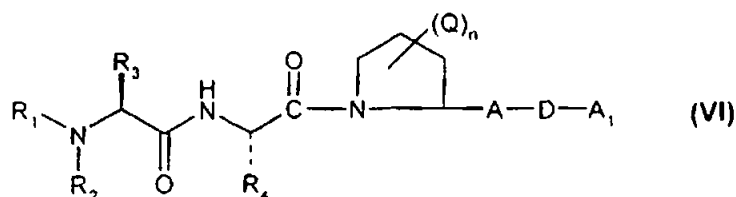
15. The compound according to Claim 14, wherein A is pyridyl or thiazolyl.

67

-51-

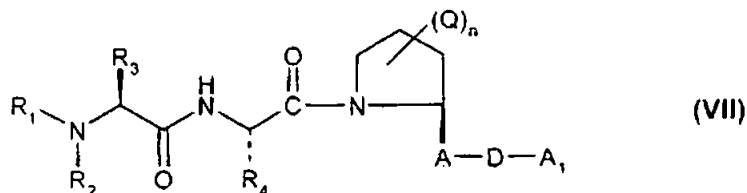
16. The compound according to Claim 15, wherein D is C(O) or O, and aryl is substituted with halo.

17. The compound according to Claim 1, having the formula:



or pharmaceutically acceptable salts thereof.

18. The compound according to Claim 1, having the formula:



and pharmaceutically acceptable salts thereof.

19. A pharmaceutical composition comprising a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1.

20. The pharmaceutical composition according to Claim 19, additionally containing an additional antiproliferative agent.

21. A method for treating a mammal suffering from a proliferative disease which comprises administering to said mammal in need of treatment a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1.

22. A method of modulating cell proliferation comprising administering an effective amount of the compound according to Claim 1, to modulate cell proliferation to a cell or mammal in need thereof.

23. A method of inhibiting cell proliferation comprising administering an effective amount of a compound according to Claim 1, to inhibit cell proliferation to a cell or mammal in need thereof.

24. The method according to Claim 23, wherein the cell proliferation that is inhibited is cancer cell proliferation.

62

25. A method of treating a mammal afflicted with cancer comprising administering to said mammal a therapeutically effective amount of a compound according to Claim 1.

1a

1

PEPTIDOMIMETICOS DE SMAC UTILES COMO INHIBIDORES
DE PROTEINAS DE APOPTOSIS (IAP)

La presente invención se refiere en general a compuestos novedosos que inhiben el enlace de la proteína Smac al Inhibidor de Proteínas de Apoptosis (IAP). De una manera más específica, la presente invención incluye compuestos novedosos, composiciones novedosas, métodos para su uso, y métodos para su fabricación, en donde estos compuestos son en general farmacológicamente útiles como agentes en terapias cuyo mecanismo de acción se apoye en la inhibición de la interacción de Smac/IAP, y más particularmente útiles en terapias para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer.

15

Antecedentes

La muerte celular programada tiene un papel crítico en la regulación del número de células y en la eliminación de las células estresadas o dañadas de los tejidos normales. En realidad, la red de mecanismos de señalización apoptótica inherentes en la mayoría de los tipos de células proporciona una barrera mayor para el desarrollo y progreso del cáncer humano. Debido a que la radiación y las quimioterapias más comúnmente empleadas se apoyan en la activación de las

20

25

sendas apoptóticas para aniquilar las células de cáncer, las células tumorales que son capaces de evadir la muerte celular programada con frecuencia llegan a ser resistentes al tratamiento.

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

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

Se ha reportado que una proteína mitocondrial pro-
25 apoptótica, Smac (también conocida como DIABLO), es capaz

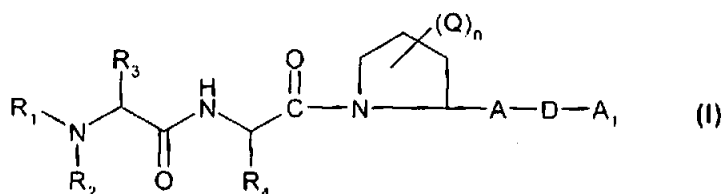
de neutralizar XIAP y/o clAP mediante su enlace con un bolsillo de enlace de péptido (sitio de enlace de Smac) sobre la superficie de BIR3, precluyendo de esta manera la interacción entre XIAP y/o clAP y la Caspasa 9. La presente invención se refiere a moléculas terapéuticas que se enlazan con el bolsillo de enlace de Smac, promoviendo de esta manera la apoptosis en las células que se dividen rápidamente. Estas moléculas terapéuticas son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo cáncer.

10

Breve Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de la fórmula (I):

15



20

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R_1 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, cuyo R_1 puede estar insustituído o sustituido;

25

R_2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de

2

4

2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, cuyo R_2 puede estar insustituido o sustituido;

R_3 es H , CF_3 , C_2F_5 , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, CH_2-Z , o

R_2 y R_3 , tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico, cuyo alquilo, alquenilo, alquinilo, o anillo heterocíclico puede estar insustituido o sustituido;

10 Z es H , OH , F , Cl , CH_3 , CH_2Cl , CH_2F o CH_2OH ;

R_4 es alquilo de 0 a 10 átomos de carbono, alquenilo de 0 a 10 átomos de carbono, alquinilo de 0 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, en donde el grupo alquilo de 0 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo está insustituido o sustituido;

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

D es alquileo de 1 a 7 átomos de carbono o alquenileno de 2 a 9 átomos de carbono, $C(O)$, O , NR_7 , $S(O)r$, $C(O)$ -alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, O -alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, $S(O)r$ -alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, $C(O)$ -arilalquilo de 0 a 10 átomos de carbono, O -arilalquilo de 0 a 10 átomos de carbono, o $S(O)r$ -arilalquilo de 0 a 10 átomos de carbono, cuyos grupos alquilo y arilo pueden estar insustituidos o sustituidos;

23

5

r es 0, 1, ó 2;

A₁ es un arilo sustituido o insustituido o het insustituido o sustituido, cuyos sustituyentes sobre arilo y het son halógeno, alquilo, alcóxido inferior, NR₅R₆, CN, NO₂ o SR₆;

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

n es 0, 1, 2 ó 3, 4, 5, 6 ó 7;

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

R₁₁ y R₁₂ son independientemente H, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, (CH₂)₀₋₆-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, (CH₂)₀₋₆-(CH)₀₋₁(arilo)₁₋₂, C(O)-alquilo de 1 a 10 átomos
25 de carbono, -C(O)-(CH₂)₁₋₆-cicloalquilo de 3 a 7 átomos de

78

carbono, $-C(O)-O-(CH_2)_{0-6}$ -arilo, $-C(O)-(CH_2)_{0-6}-O$ -fluorenilo,
 $C(O)-NH-(CH_2)_{0-6}$ -arilo, $C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -arilo, $C(O)-(CH_2)_{1-6}$ -het,
 $-C(S)$ -alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, $-C(S)-(CH_2)_{1-6}$ -
cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-C(S)-O-(CH_2)_{0-6}$ -
arilo, $-C(S)-(CH_2)_{0-6}-O$ -fluorenilo, $C(S)-NH-(CH_2)_{0-6}$ -arilo, $-C(S)-$
5 $(CH_2)_{0-6}$ -arilo, o $C(S)-(CH_2)_{1-6}$ -het, $C(O)R_{11}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$,
 $C(O)OR_{11}$, $S(O)nR_{11}$, $S(O)_mNR_{11}R_{12}$, $m = 1$ ó 2 , $C(S)R_{11}$,
 $C(S)NR_{11}R_{12}$, $C(S)OR_{11}$, en donde alquilo, cicloalquilo y arilo
están insustituídos o sustituidos; o R_{11} y R_{12} son un
sustituyente que facilita el transporte de la molécula a través de
10 una membrana celular, o

R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de nitrógeno, forman het,
en donde:

los sustituyentes de alquilo de R_{11} y R_{12} pueden estar
15 insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes
seleccionados a partir de alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,
halógeno, OH, O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono, CF_3 o $NR_{11}R_{12}$;

los sustituyentes de cicloalquilo sustituido de R_{11} y R_{12}
20 están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a
partir de un alqueno de 2 a 10 átomos de carbono; alquilo de 1
a 6 átomos de carbono; halógeno; OH; O-alquilo de 1 a 6
átomos de carbono; S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CF_3 ;
o $NR_{11}R_{12}$ y

25 het sustituido o arilo sustituido de R_{11} y R_{12} están

sustituídos por uno o más sustituyentes seleccionados a partir de halógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, nitró, CNO-C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y C(O)-O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono;

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

los sustituyentes sobre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q, y los grupos A y A $_1$, son independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo inferior,
 10 alqueno inferior, alquino inferior, alcanóilo inferior, alcóxido inferior, arilo, aril-alquilo inferior, amino, amino-alquilo inferior, di-alquilo inferior-amino, alcanóilo inferior, amino-alcóxido inferior, nitró, ciano, ciano-alquilo inferior, carboxilo,
 15 carbalcóxido inferior, alcanóilo inferior, ariloílo, arilo inferior-alcanóilo, carbamoilo, N-mono- o N,N-di-alquilo inferior-carbamoilo, éster del ácido alquilo inferior-carbámico, amidino, guanidina, ureido, mercapto, sulfo, tioalquilo inferior, sulfoamino, sulfonamida, benzo-sulfonamida, sulfonato, sulfanil-
 20 alquilo inferior, aril-sulfonamida, aril-sulfonato sustituido por halógeno, alquilo inferior-sulfinilo, aril-sulfinilo; aril-alquilo inferior-sulfinilo, alquilo inferior-aril-sulfinilo, alquilo inferior-sulfonilo, aril-sulfonilo, aril-alquilo inferior-sulfonilo, aril-alquilo inferior-alquilo inferior-aril-sulfonilo, halógeno-alquilo inferior-
 25 mercapto, halógeno-alquilo inferior-sulfonilo, fosfono

(-P(=O)(OH)₂), hidroxi-alcoxilo inferior-fosforilo, o di-alcoxilo inferior-fosforilo, (R₉)NC(O)-NR₁₀R₁₃, éster del ácido alquilo inferior-carbámico o carbamatos o -NR₈R₁₄,

en donde:

R₈ y R₁₄ pueden ser iguales o diferentes, y son
5 independientemente H o alquilo inferior, o

R₈ y R₁₄, junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene un heteroátomo de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente puede contener uno o dos heteroátomos adicionales del anillo seleccionados a
10 partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, cuyo anillo heterocíclico puede estar insustituido o sustituido con alquilo inferior, halógeno, alquenilo inferior, alquinilo inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, nitro, amino, alquilo inferior, amino, di-alquilo inferior-
15 amino, ciano, carboxilo, carbalcoxilo inferior, formilo, alcanilo inferior, oxo, carbarmollo, N- o N,N-di-alquilo inferior-carbamilo, mercapto, o tioalquilo inferior; y

R₉, R₁₀ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo inferior, alquilo inferior sustituido por halógeno, arilo, aril-
20 alquilo inferior, arilo sustituido por halógeno, aril-alquilo inferior sustituido por halógeno.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos de la fórmula (I), como se definen
25 anteriormente en la presente, o una sal farmacéuticamente

aceptable de los mismos, y un vehículo farmacéutico para los mismos. En otra modalidad, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de un mamífero, en especial un ser humano, afligido con una enfermedad proliferativa, en especial aquéllas que dependen del enlace de la proteína Smac al Inhibidor de Proteínas de Apoptosis (IAP), tales como cáncer, cuyo método comprende administrar al mamífero que necesite el tratamiento, una cantidad anti-proliferativamente efectiva de un compuesto de la fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también se refiere a la fabricación de los compuestos de la fórmula (I), para utilizarse en el tratamiento de estas enfermedades.

Descripción Detallada de la Presente Invención

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

2

cuando menos un anillo es completamente aromático, mientras que los otros anillos pueden estar parcialmente insaturados o saturados, o pueden ser completamente aromáticos. El "arilo" preferido es fenilo, naftilo, o indanilo. El arilo más preferido es fenilo.

5 "Het", como se utiliza en la presente, se refiere a los compuestos de heteroarilo y heterocíclicos que contienen cuando menos un heteroátomo del anillo de S, O, o N. De una manera más específica, "het" es un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados a
10 partir de N, O, y S, o un sistema de anillo fusionado de 8 a 12 miembros que incluye cuando menos un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros, que contiene 1, 2, ó 3 heteroátomos seleccionados a partir de N, O, y S. Los ejemplos de het, como
15 se utilizan en la presente, incluyen pirrolidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofurilo, piperidilo, piperazilo, purinilo, tetrahidropiranilo, morfolino, 1,3-diazapanilo, 1,4-diazapanilo, 1,4-oxazepanilo, 1,4-oxatiapanilo, furilo, tienilo, pirrilo, pirrolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo,
20 oxadiazolilo, imidazolilo, pirrolidilo, pirrolidinilo, tiazolilo, oxazolilo, piridilo, pirazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo, pirazinilo, quinolilo, isoquinolilo, piridopirazinilo, pirrolopiridilo, furopiridilo, indolilo, benzofurilo, benztiofurilo, benzoindolilo, benztienilo, pirazolilo, piperidilo, piperazinilo, indolinilo,
25 morfolinilo, benzoxazolilo, pirroloquinolilo, y similares. Los

79

II

heteroarilos están dentro del alcance de la definición de het. Los ejemplos de los heteroarilos son piridilo, pirimidinilo, quinolilo, tiazolilo, y benzotiazolilo. El het más preferido es piridilo, pirimidinilo y tiazolilo. El het puede estar insustituido o sustituido como se describe en la presente. Se prefiere que

5 esté insustituido, o si está sustituido, está sustituido sobre un átomo de carbono por halógeno, en especial flúor o cloro, hidroxilo, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo y etilo, alcóxido de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metóxido y etóxido, nitro, -O-C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o -

10 C(O)-O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, carbamoilo, *N*-mono- o *N,N*-di-alquilo inferior-carbamoilo, éster del ácido alquilo inferior-carbámico, amidino, guanidina, ureido, mercapto, sulfo, tioalquilo inferior, sulfoamino, sulfonamida,

15 sulfonato, sulfanilo, SCN o nitro, o sobre un átomo de nitrógeno por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metilo o etilo, -O-C(O)-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o -C(O)-O-alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, tal como carbometóxido o carboetóxido.

20 Cuando dos sustituyentes, junto con un nitrógeno comúnmente enlazado, son het, se entiende que el anillo heterocíclico resultante es un anillo que contiene nitrógeno, tal como aziridina, azetidina, azol, piperidina, piperazina, morfina, pirrol, pirazol, tiazol, oxazol, piridina, pirimidina, isoxazol, y

25 similares, en donde el het puede estar insustituido o sustituido

70

como se define anteriormente en la presente.

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

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

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

25 Los sustituyentes que facilitan el transporte de la molécula

21

a través de una membrana celular son conocidos por los expertos en la técnica de la química medicinal [ver, por ejemplo, Gangewar S. y colaboradores, *Drug Discovery Today*, Volumen 2, páginas 148-155 (1997), y Bundgaard H. y Moss J., *Pharma. Res.*, Volumen 7, página 885 (1990)]. En términos

5 generales, estos sustituyentes son sustituyentes lipofilicos. Estos sustituyentes lipofilicos incluyen un alquilo de 6 a 30 átomos de carbono, el cual está saturado, mono-insaturado, poli-insaturado, incluyendo polieno interrumpido por metileno, fenilo, fenilo que está sustituido por uno o dos grupos alquilo

10 de 1 a 8 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 9 átomos de carbono, cicloalquilo de 5 a 9 átomos de carbono que está sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, -X₁-fenilo, -X₁-fenilo que está sustituido en el anillo de

15 fenilo por uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono, X₁-cicloalquilo de 5 a 9 átomos de carbono, o X₁-cicloalquilo de 5 a 9 átomos de carbono que está sustituido por uno o dos grupos alquilo de 1 a 8 átomos de carbono; en donde X₁ es alquilo de 1 a 24 átomos de carbono que está saturado, mono-

20 insaturado, o poli-insaturado, y es de cadena recta o ramificada.

Insustituido pretende significar que el único sustituyente es hidrógeno.

Excepto como se describa en la presente, cualquiera de

25 los grupos arilo, het, alquilo, alquenilo, alquinilo, o cicloalquilo,

puede estar insustituido o independientemente sustituido por hasta cuatro, de preferencia uno, dos, o tres sustituyentes, seleccionados a partir del grupo que consiste en: halógeno, tal como Cl o Br; hidroxilo; alquilo inferior, tal como alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono; alquilo inferior que puede estar
5 sustituido con cualquiera de los sustituyentes definidos en la presente; alquenilo inferior; alquinilo inferior; alcanóilo inferior; alcoxilo inferior, tal como metoxilo; arilo, tal como fenilo o naftilo; arilo sustituido, tal como fluoro-fenilo o metoxi-fenilo; aril-alquilo inferior, tal como bencilo; amino-mono- o di-alquilo
10 inferior, tal como di-metil-amino; alcanóilo inferior-amino-acetil-amino; amino-alcoxilo inferior, tal como etoxi-amina; nitro; ciano; ciano-alquilo inferior; carboxilo; carbalcoxilo inferior, tal como metoxi-carbonilo; n-propoxi-carbonilo o iso-propoxi-carbonilo; ariloilo inferior, tal como benzoílo; carbamoílo; N-
15 mono- o N,N-di-alquilo inferior-carbamoílo; éster del ácido alquilo inferior-carbámico; amidino, guanidina; ureido; mercapto; sulfo; tioalquilo inferior; sulfoamino; sulfonamida; benzosulfonamida; sulfonato; sulfanil-alquilo inferior, tal como
20 metil-sulfanilo; sulfoamino; aril-sulfonamida; aril-sulfonato sustituido o insustituido por halógeno, tal como cloro-fenil-sulfonato; alquilo inferior-sulfinilo; aril-sulfinilo; aril-alquilo inferior-sulfinilo; alquilo inferior-aril-sulfinilo; alcano inferior-sulfonilo; aril-sulfonilo; aril-alquilo inferior-sulfonilo; aril-alquilo
25 inferior; alquilo inferior-aril-sulfonilo; halo-alquilo inferior-

23

mercapto; halo-alquilo inferior-sulfonilo; tal como tri-fluoro-
metan-alcoxi-fosforilo, urea, y urea sustituida de la fórmula (R_9)
 $NC(O)N(R_{10}), (R_{13})$, en donde R_9, R_{10} y R_{13} son como se definen
en la presente, tal como 3-trifluoro-metil-fenil-urea; alquil-éster
de ácido carbámico o carbamatos, tales como etil-N-fenil-
5 carbamato; o $-NR_8R_{14}$, en donde R_8 y R_{14} pueden ser iguales o
diferentes, y son independientemente H; alquilo inferior, por
ejemplo, metilo, etilo, o propilo; o R_8 y R_{14} , junto con el átomo
de N, forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que
contiene un heteroátomo de nitrógeno del anillo, y
10 opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales del anillo
seleccionados a partir del grupo que consiste en nitrógeno,
oxígeno, y azufre (por ejemplo, piperazinilo, pirazinilo, alquilo
inferior-piperazinilo, piridilo, indolilo, tiofenilo, tiazolilo,
15 benzotiofenilo, pirrolidinilo, piperidino, o imidazolinilo, en
donde el anillo heterocíclico puede estar sustituido con
cualquiera de los sustituyentes definidos anteriormente en la
presente.

De preferencia, los grupos alquilo, cicloalquilo, y arilo
20 anteriormente mencionados, están independientemente
insustituídos o están sustituidos por alquilo inferior, arilo, aril-
alquilo inferior, carboxilo, carbalcoxilo inferior, y en especial
halógeno, $-OH$, $-SH$, $-OCH_3$, $-SCH_3$, $-CN$, $-SCN$ o nitro.

Como se define en la presente, el término "alquilo
25 inferior", cuando se utiliza solo o en combinación, se refiere a

24

alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede ser de cadena ramificada o recta, y es como se define anteriormente en la presente.

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

El término "alquinilo inferior", como se utiliza en la presente, se refiere a un grupo alquinilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Un grupo alquinilo es un grupo hidrocarbilo que contiene cuando menos un triple enlace de carbono-carbono. El triple enlace de carbono-carbono puede estar entre cualesquiera dos átomos de carbono del grupo alquinilo. Se prefiere que el grupo alquinilo contenga 1 ó 2 triples enlaces de carbono-carbono, y más preferiblemente un triple enlace de

26

carbono-carbono. El grupo alquinilo puede ser de cadena recta o ramificada. Los ejemplos incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y similares. El grupo alquinilo preferido es etinilo.

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

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

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

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

metoxilo, etoxilo y similares.

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

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

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

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

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

25 El término " $(CH_2)_{0-6}$ " como parte de la definición de un

28

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

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

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

2

y los restantes son Q, independientemente como se define en la presente. Cuando n es 3, entonces cuatro de los siete posibles sustituyentes son H, y los otros tres son Q, como se define en la presente. Cuando n es 2, entonces dos de los siete posibles sustituyentes son Q, y los restantes son H. Cuando n es 1, entonces solamente uno de los siete posibles sustituyentes es Q, y los restantes son H. Finalmente, cuando n es 0, los siete sustituyentes son H.

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

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

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

25 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando

22

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

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

90

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

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

La presente invención incluye, dentro de su alcance, a los profármacos de los compuestos de la invención. En general, estos profármacos serán derivados funcionales de un
25 compuesto de la invención que sean fácilmente convertibles *in*

cl

vivo en el compuesto a partir del cual se derivan normalmente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de los profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard, Ed., Elsevier (1985).

5 El grupo R_1 preferido es H y alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metilo. R_1 puede estar insustituido o sustituido y más preferiblemente está insustituido. Los valores más preferidos de R_1 son H, metilo y etilo, y en especial metilo o etilo, y muy especialmente metilo.

10 R_2 es de preferencia H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial metilo. R_2 puede estar insustituido o sustituido. Muy preferiblemente está insustituido. Se prefiere que R_2 sea hidrógeno.

15 R_3 es de preferencia H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, en especial hidrógeno, metilo, o etilo, y muy especialmente metilo o etilo, y más especialmente metilo, el cual puede estar insustituido o sustituido. R_3 puede estar insustituido o sustituido como se define en la presente. Se
20 prefiere que sea metilo insustituido.

R_4 es de preferencia cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, y más preferiblemente ciclopentilo o ciclohexilo, isopropilo, y de una manera muy preferible es ciclohexilo. Uno
25 puede estar sustituido o insustituido. Si está sustituido, de preferencia está sustituido con alquilo inferior, en especial

2

metilo. Sin embargo, se prefiere que R_2 esté insustituido.

El anillo de pirrolidinilo puede tener hasta seis sustituyentes Q independientes sobre el mismo. Se prefiere que n sea de 0 a 3, y todavía más preferiblemente, n es 0, 1, ó 2, y todavía más preferiblemente, n es 0 ó 1, y de una manera muy preferible n es 0. Si Q está presente, se prefiere que Q sea alquilo inferior, alcoxilo, tioalquilo, amino, sulfonyl-amino, acil-amino.

A es de preferencia un het de 5 ó 6 miembros, y más preferiblemente es heteroarilo de 5 ó 6 miembros, en especial un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un heteroátomo del anillo seleccionado a partir del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno, y azufre, y que contiene de 1 a 4 heteroátomos del anillo. De preferencia, contiene 1 ó 2 heteroátomos del anillo, y más preferiblemente contiene cuando menos un heteroátomo de nitrógeno del anillo, y el otro heteroátomo del anillo, si está presente, es un nitrógeno, oxígeno o azufre, y más preferiblemente, si está presente, es nitrógeno o azufre, y de una manera muy preferible, si está presente, es azufre. El valor preferido de A es piridilo, pirimidinilo, y tiazolilo. A puede estar insustituido o sustituido. Se prefiere que A esté insustituido o sustituido con alquilo, amino o halógeno.

D es de preferencia O o C(O), NR_7 o S(O)_r, y más preferiblemente es O o C(O), CH_3N , HN o S, y todavía más

93

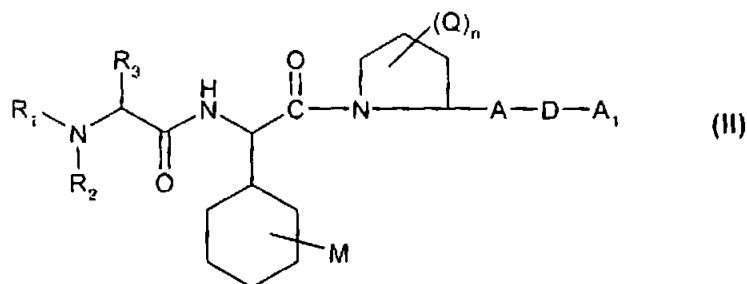
preferiblemente es O o C(O) o CH₃N, HN, y de una manera muy preferible O o C(O).

A₁ es de preferencia un arilo sustituido o un het de 5 ó 6 miembros insustituido o sustituido, y más preferiblemente es un arilo sustituido o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros insustituido o sustituido. De una manera muy preferible, A₁ es un arilo sustituido. El valor más preferido de A₁ es un fenilo sustituido.

Se prefiere que, si A es arilo, esté mono-sustituido, di-sustituido o tri-sustituido por uno de los sustituyentes enumerados anteriormente en la presente. En una modalidad, A₁ está sustituido por halógeno, en especial flúor o cloro, y de una manera muy preferible flúor.

Otra modalidad del compuesto de la fórmula (I) tiene la fórmula (II):

15



20

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

R₁, R₂, R₃, Q, n, A, D y A₁ son como se describen anteriormente en la presente; y

M es H o un sustituyente sobre el grupo ciclohexilo, como se define anteriormente.

25

ap

Se prefiere que M sea H, halógeno; hidroxilo; alquilo inferior; alquenilo inferior; alquinilo inferior; formilo; alcanolio inferior; arilo, cicloalquilo, aril-alquilo inferior, alcoxilo inferior; aril-alquilo inferior, amino; amino, alquilo inferior-amino mono- o di-sustituido; amino-alquilo inferior; alcanolio inferior; amino-alcoxilo inferior; nitro; ciano; ciano-alquilo inferior; carboxilo; carbalcoxilo inferior; alcanolio inferior; ariloilo; aril-alcanolio inferior; carbamoilo; N-mono- o N,N-alquilo inferior-carbamoilo; éster del ácido alquilo inferior-carbámico; $-NR_{15}R_{16}$, en donde R_{15} y R_{16} pueden ser iguales o diferentes, y son
10 independientemente H o alquilo inferior; o R_{15} y R_{16} junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre del anillo. El valor preferido de M es hidrógeno. Los
15 valores preferidos de R_1 , R_2 , R_3 , n, Q, A, D, A_1 e Y descritos anteriormente en la presente, también son aplicables en esta modalidad.

En otra modalidad, se prefieren los compuestos de la fórmula (II),

20 o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R_1 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual puede estar insustituido o sustituido;

R_2 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual
25 puede estar insustituido o sustituido;

R_3 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual puede estar insustituido o sustituido;

R_4 es ciclohexilo, isopropilo, el cual puede estar insustituido o sustituido;

A es heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre, el cual puede estar insustituido o sustituido;

D es C(O), O, S(O) r o NR $_7$;

A $_1$ es arilo, el cual está sustituido; y

n es como se define anteriormente en la presente.

La definición preferida de las diferentes variables descritas anteriormente en la presente, también es aplicable en esta modalidad. Sin embargo, los valores preferidos de R_1 son H o metilo. En adición, el valor preferido de R_2 es hidrógeno o metilo. El valor preferido de R_3 es hidrógeno, etilo o metilo.

Se prefiere que n sea 0, es decir, los sustituyentes restantes sobre el anillo de pirrolidina son todos hidrógenos.

Los valores preferidos de A son un anillo de heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene cuando menos un átomo de nitrógeno del anillo. De preferencia, contiene un átomo de nitrógeno del anillo y de 4 a 5 átomos de carbono del anillo, o 2 heteroátomos del anillo y de 3 a 4 átomos de carbono del anillo, en donde uno de los átomos del anillo es un átomo de nitrógeno, y el otro heteroátomo del anillo es un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno. Los ejemplos incluyen piridilo (por ejemplo, 2-piridilo, 3-piridilo, o 4-piridilo), pirimidinilo, tiazolilo,

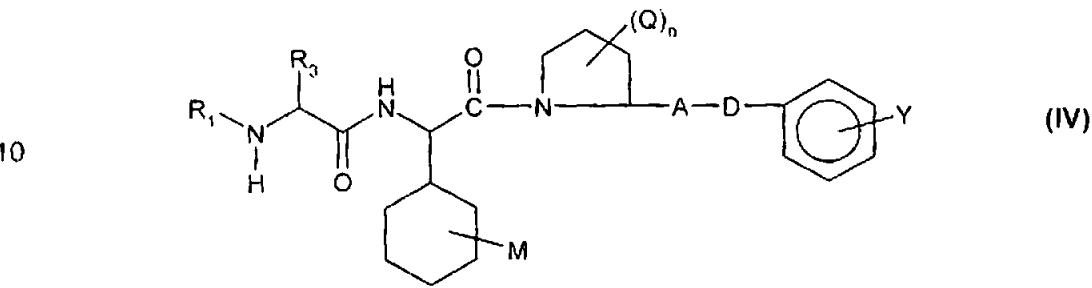
46

oxazolilo y pirrolilo, por ejemplo, 2-pirrolilo.

En una modalidad, A₁ es arilo sustituido, en especial fenilo sustituido, en donde los sustituyentes son como se definen anteriormente en la presente.

Los valores preferidos de D son C(O), O, S, NR₇, y más especialmente C(O) u O.

Otra modalidad es un compuesto de la fórmula (I) que tiene la fórmula (IV):



o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde:

R₁, R₃, Q, n, A₁, D, M son como se definen anteriormente en la presente; e

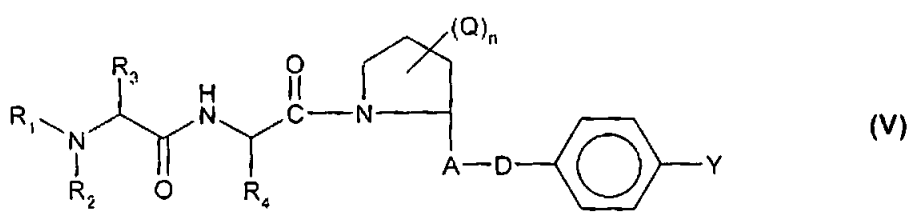
Y es halógeno, alcoxilo inferior, NR₅R₆, CN, NO₂ o SR₅, en donde R₅ y R₆ se definen anteriormente.

En una modalidad, Y es halógeno. Se prefiere que Y esté en la posición *para*. El valor preferido de R₁, R₃, Q, n, A₁ y D descritos anteriormente en la presente, también es aplicable en esta modalidad. Se prefiere más que Y sea flúor.

Una modalidad adicional se refiere a los compuestos de la fórmula (V):

98

29



o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos,

5 en donde:

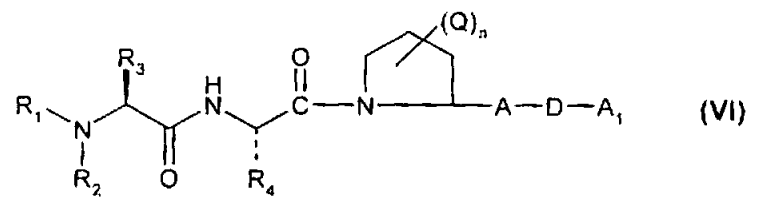
R_2 es H;

R_4 es ciclohexilo insustituido; y

R_1 , R_3 , A, D e Y son como se definen anteriormente en la presente.

10 Los diferentes valores de R_1 , R_3 , A, D, Qn e Y descritos anteriormente en la presente también son aplicables. En el compuesto de la fórmula (V), en una modalidad, como se describe anteriormente en la presente, n es 0.

15 En una modalidad preferida de la presente invención, R_3 y R_4 tienen la estereoquímica indicada en la fórmula (VI), aplicándose también las definiciones de los diferentes sustituyentes descritas anteriormente en la presente con respecto a las fórmulas (I)-(V) a los compuestos de la fórmula (VI). Por consiguiente, otra modalidad de la presente invención
20 se refiere a los compuestos de la fórmula (VI):

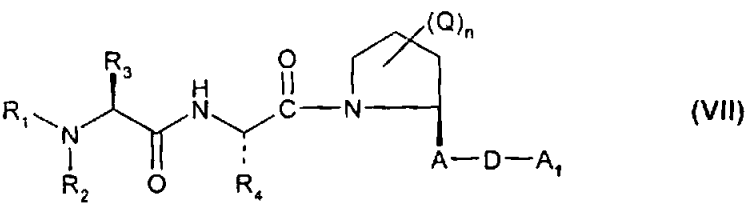


25

Handwritten mark or signature.

o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q , n , A , D y A_1 son como se definen en cualquiera de las modalidades descritas anteriormente en la presente.

En otra modalidad de la presente invención, el compuesto de la fórmula (VI) tiene la fórmula (VII):

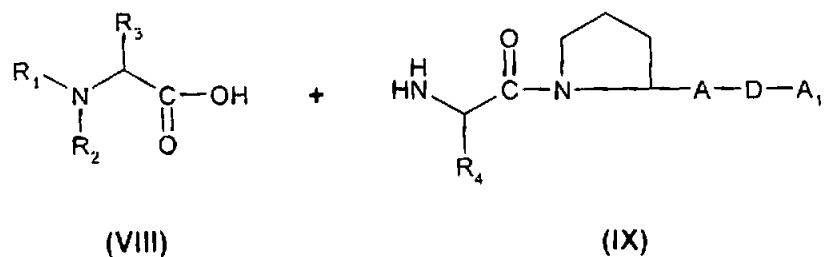


o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , A , D , Q , A_1 y n son como se definen anteriormente en la presente.

Se debe entender que los valores preferidos de las variables descritas anteriormente en la presente con respecto a los compuestos de las fórmulas (I) a (V), también son aplicables a los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII).

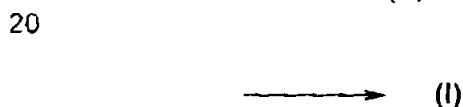
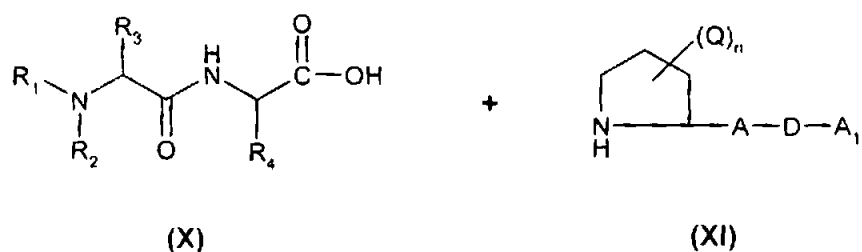
Los compuestos de la presente invención se preparan mediante las técnicas reconocidas en este campo. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (I) se preparan mediante la reacción de un ácido carboxílico o derivado acilante del mismo, tal como un haluro de ácido de la fórmula (VIII) con una amina de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

991



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q , n , D , A y A_1 son como se definen anteriormente en la presente, o R_1 , R_2 como un grupo protector de amino que se remueve después de que se efectúa la reacción.

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

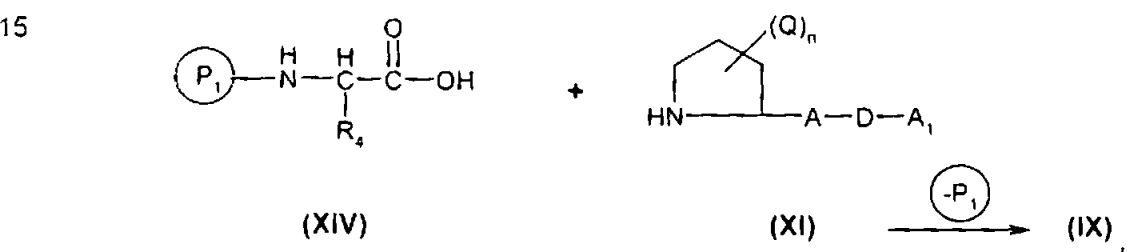


Las reacciones anteriores de preferencia se conducen bajo condiciones efectivas. Por ejemplo, si los reactivos de las fórmulas (VIII) y (X) son haluros de ácidos, por ejemplo,
25 entonces se hacen reaccionar con los compuestos de la fórmula

(IX) o (XI), respectivamente, para formar un compuesto de la fórmula (I). De una manera alternativa, el ácido de las fórmulas (VIII) y (X) se hace reaccionar con un compuesto de las fórmulas (IX) y (XI), respectivamente, para generar un compuesto de la fórmula (I) en la presencia de un reactivo de acoplamiento, tal como HOBt, HBTU y similares, en la presencia de una base débil, tal como dietil-amina y similares.

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

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



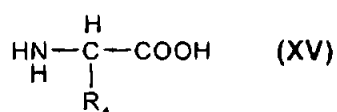
bajo condiciones de formación de amida,
 en donde:

- P₁ es un grupo protector de amida; y
- R₄, Q, n, A, D y A₁ son como se definen en la presente.

Por ejemplo como se describe anteriormente en la presente, un compuesto de la fórmula (XIV) se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (XI) en la presencia de un

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

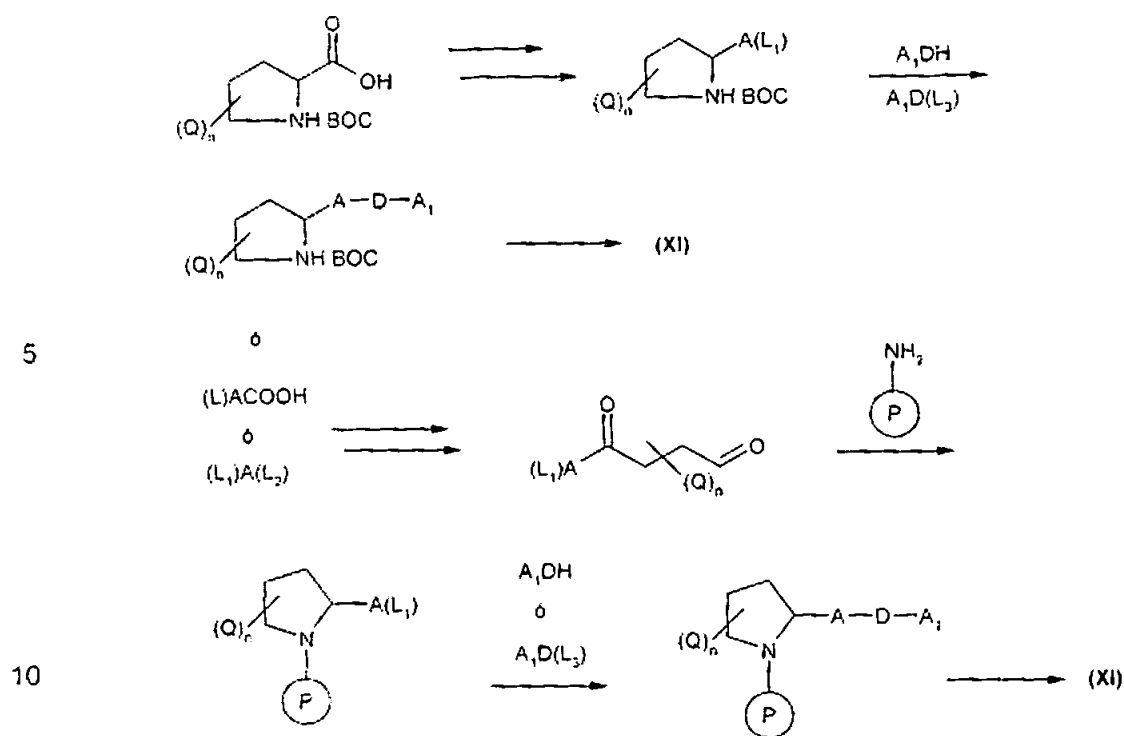
El compuesto de la fórmula (XIV) es un aminoácido protegido y está comercialmente disponible o se prepara a partir de la fórmula (XV):



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

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

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



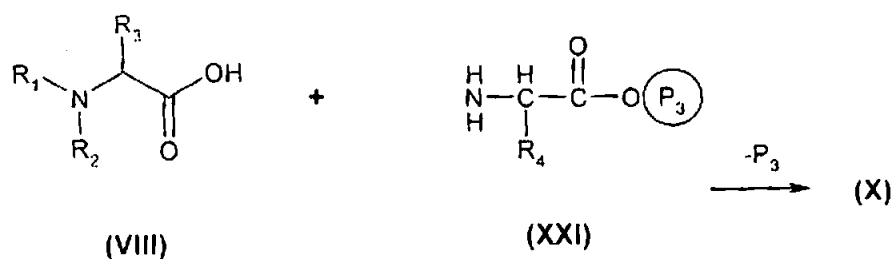
en donde:

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

L₁, L₂ y L₃ son grupos salientes; y

(P) es un grupo protector y/o un auxiliar quiral.

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



en donde:

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 son como se definen en la presente, o R_1 , R_2 como un grupo protector de amino que se remueve después de que se efectúa la reacción; y

P_3 es un grupo protector de ácido carboxílico.

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

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

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

1024

Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, NY, NY (1981), cuyo contenido se incorpora como referencia.

Como se describe anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas. Por consiguiente, la presente invención se refiere además a un método para el tratamiento de un animal que tenga una enfermedad proliferativa, el cual comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas (I) a (VII) a un mamífero, de preferencia un ser humano, que necesite dicho tratamiento.

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

Como se utiliza en la presente, y como es bien entendido en la técnica, "tratamiento" es un planteamiento para obtener resultados benéficos o deseados, incluyendo los resultados clínicos. Los resultados benéficos o deseados pueden incluir,

pero no limitándose a, el alivio o la disminución de uno o más
síntomas o condiciones, la disminución del grado de
enfermedad, el estado estabilizado (es decir, que no empeora)
de la enfermedad, la prevención de la extensión de la
enfermedad, la demora o el retardamiento del progreso de la
5 enfermedad, la disminución o paliación del estado de
enfermedad, y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea
detectable o indetectable. "Tratamiento" también puede
significar prolongar la sobrevivencia, comparándose con la
sobrevivencia esperada si no se recibe tratamiento.

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

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

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

condiciones.

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

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

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

Una enfermedad proliferativa es principalmente un tumor o cáncer y/o cualesquiera metástasis. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el
15 tratamiento de cáncer, por ejemplo, cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello o cáncer de vejiga, o en un sentido más amplio, cáncer renal, de cerebro,
20 o gástrico; en particular (i) un tumor de mama; un tumor epidermoide, tal como un tumor epidermoide de cabeza y/o cuello, o un tumor de boca; un tumor de pulmón, por ejemplo un tumor pulmonar de células pequeñas o de células que no son pequeñas; un tumor gastrointestinal, por ejemplo un tumor colo-
25 rectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo un tumor de

próstata (en especial un tumor de próstata refractario a las hormonas); o (ii) una enfermedad proliferativa que sea refractaria al tratamiento con otros productos quimioterapéuticos; o (iii) un tumor que sea refractario al tratamiento con otros productos quimioterapéuticos debido a
5 resistencia a múltiples fármacos.

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

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

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

25 La presente invención se refiere además a un método para

108

promover la apoptosis en las células que proliferan rápidamente, el cual comprende poner en contacto las células que proliferan rápidamente con una cantidad promotora de apoptosis efectiva de un compuesto que no se presente naturalmente que se enlace al sitio de enlace Smac de las proteínas XIAP y/o cIAP. De preferencia, el compuesto que no se presenta naturalmente es un compuesto de las fórmulas (I) a (VII).

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un método para modular la proliferación celular, de preferencia para inhibir la proliferación celular, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I) a (VII) a una célula o animal que lo necesite. La invención también incluye un uso de un compuesto de las fórmulas (I) a (VII), para modular la proliferación celular, de preferencia para inhibir la proliferación celular. La invención incluye además un uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento para modular la proliferación celular, de preferencia para inhibir la proliferación celular.

En un aspecto, la presente invención proporciona un método para modular la proliferación celular, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I) a (VII) a una célula o animal que lo necesite. De preferencia, la invención proporciona un método para inhibir la

proliferación celular, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I) a (VII) a una célula o animal que lo necesite. En particular, el método de la invención es útil para inhibir la proliferación de las células anormales, pero no de las normales. Las células anormales incluyen cualquier tipo de célula que sea causante de, o que esté involucrada en, una enfermedad o condición, y en donde sea deseable modular o inhibir la proliferación de la célula anormal para tratar la enfermedad o condición. Los ejemplos de las células anormales incluyen las células malignas o cancerosas.

La invención también incluye un uso de un compuesto de la invención de las fórmulas (I) a (VII) para modular la proliferación de las células de cáncer, de preferencia para inhibir la proliferación de las células de cáncer. La invención incluye además un uso de un compuesto de la invención para preparar un medicamento para modular la proliferación de las células de cáncer, de preferencia para inhibir la proliferación de las células de cáncer.

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

conformidad con lo anterior, en una modalidad, la presente invención proporciona un método para inhibir la proliferación de una célula de cáncer, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de las fórmulas (I) a (VII) a una célula o animal que lo necesite.

5 En una modalidad preferida, la presente invención proporciona un método para inhibir la proliferación de una célula de cáncer, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención de las fórmulas (I) a (VII) a una célula o animal que lo necesite. La célula de cáncer
10 tratada puede ser cualquier tipo de cáncer, incluyendo, pero no limitándose a, malignidades hematopoiéticas, incluyendo una leucemia, un linfoma, mieloma, carcinoma metastásico, sarcoma, adenomas, cánceres del sistema nervioso y cánceres
15 genitourinarios, o cualquier otra transformación maligna o cualquier otra malignidad. Como se menciona anteriormente en la presente, los inventores han preparado compuestos novedosos de las fórmulas (I) a (VII). De conformidad con lo anterior, la presente invención incluye todos los usos de los
20 compuestos de la invención, incluyendo su uso en métodos terapéuticos, y composiciones para modular la proliferación celular, su uso en ensayos de diagnóstico, y su uso como herramientas de investigación.

 Los ejemplos de leucemias incluyen leucemia linfoblástica
25 aguda (ALL), leucemia mielocítica aguda (AML), leucemia

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

La presente invención se refiere además a un método para el tratamiento o la inhibición de mieloma, en especial mieloma múltiple. El término "mieloma", como se utiliza en la presente, se refiere a un tumor compuesto de células del tipo normalmente encontrado en la médula ósea. El término "mieloma múltiple", como se utiliza en la presente, significa un neoplasma maligno diseminado de células de plasma, que se caracteriza por múltiples focos tumorales de médula ósea y secreción de un componente M (un fragmento de inmunoglobulina monoclonal), asociado con lesiones osteolíticas ampliamente extendidas que dan como resultado dolor de huesos, fracturas patológicas, hipercalcemia, y anemia

normocítica normocrómica. El mieloma múltiple es incurable mediante el uso de las quimioterapias convencionales y de dosis alta. La invención se refiere a un método para el tratamiento de un paciente que tenga mieloma, en especial mieloma que sea resistente a la quimioterapia convencional, mediante la administración al paciente de una cantidad antitumoral efectiva de un compuesto de cualquiera de las fórmulas (I) a (VII).

Composiciones Farmacéuticas

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de las fórmulas (I) a (VII), a su uso en el tratamiento terapéutico (en un aspecto más amplio de la invención, también profiláctico), o a un método de tratamiento de una enfermedad dependiente de cinasa, en especial las enfermedades preferidas mencionadas anteriormente, a los compuestos para dicho uso, y a preparaciones farmacéuticas y su fabricación, en especial para los usos mencionados.

La presente invención también se refiere a pro-fármacos de un compuesto de las fórmulas (I) a (VII) que se convierten *in vivo* en el compuesto de las fórmulas (I) a (VII) como tal. Por consiguiente, se debe entender que cualquier referencia a un compuesto de las fórmulas (I) a (VII) también se refiere a los profármacos correspondientes del compuesto de la fórmula (I).

según sea apropiado y conveniente.

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

La invención también se refiere a una composición farmacéutica que es adecuada para administrarse a un animal de sangre caliente, en especial un ser humano (o a células o líneas celulares derivadas a partir de un animal de sangre caliente, en especial un ser humano, por ejemplo linfocitos), para el tratamiento de una enfermedad que responda a la inhibición de la actividad de la cinasa de proteína, la cual comprende una cantidad de un compuesto de las fórmulas (I) a (VII), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que de preferencia sea efectiva para dicha inhibición, junto con cuando menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas para administración enteral, tal como nasal, rectal u oral, o parenteral, tal como intramuscular o intravenosa, a animales de sangre caliente (en especial a un

704

ser humano), las cuales comprenden una dosis efectiva del ingrediente farmacológicamente activo, de un compuesto de las fórmulas (I) a (VII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La dosis del ingrediente activo depende de la especie de animal de sangre caliente, del peso corporal, de la edad y de la condición individual, de los datos farmacocinéticos individuales, de la enfermedad que se vaya a tratar, y del modo de administración.

La presente invención se refiere también a un método para el tratamiento de una enfermedad que responda a la inhibición de una cinasa de proteína y/o una enfermedad proliferativa, el cual comprende administrar (contra las enfermedades mencionadas) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de las fórmulas (I) a (VII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de conformidad con la invención, o un tautómero del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en especial a un animal de sangre caliente, por ejemplo un ser humano, que, tomando en cuenta una de las enfermedades mencionadas, requiera de dicho tratamiento.

La dosis de un compuesto de las fórmulas (I) a (VII) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para administrarse a animales de sangre caliente, por ejemplo seres humanos de un peso corporal de aproximadamente 70 kilogramos, es de

preferencia de aproximadamente 3 miligramos a aproximadamente 10 gramos, más preferiblemente de aproximadamente 10 miligramos a aproximadamente 1.5 gramos, de una manera muy preferible de aproximadamente 100 miligramos a aproximadamente 1000 miligramos/persona/día, 5 divididos de preferencia en 1 a 3 dosis individuales que, por ejemplo, pueden ser del mismo tamaño, o en una forma de liberación sostenida para obtener los resultados deseados. Usualmente, los niños reciben la mitad de la dosis para adultos.

Las composiciones farmacéuticas comprenden de 10 aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 95 por ciento, de preferencia de aproximadamente el 20 por ciento a aproximadamente el 90 por ciento de un compuesto de las fórmulas (I) a (VII). Las composiciones farmacéuticas de 15 conformidad con la invención pueden estar, por ejemplo, en una forma de dosis unitaria, tal como en la forma de ampollitas, frascos, supositorios, grageas, tabletas, o cápsulas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se preparan de una manera conocida por sí misma, por ejemplo 20 por medio de procesos convencionales de disolución, liofilización, mezcla, granulación, o confitería.

En los métodos de tratamiento y composiciones de la presente invención, el ingrediente activo descrito con detalle en la presente típicamente se administra para uso oral, tópico, 25 rectal, parenteral, local, por inhalación o intracerebral. En una

modalidad de la invención, las sustancias se administran en una forma intranasal por medio del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por las vías transdérmicas, utilizando parches transdérmicos para la piel conocidos por los expertos ordinarios en la materia. Para administrarse en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de la dosificación será continua en lugar de intermitente a través de todo el régimen de dosificación. Las sustancias también se pueden administrar por medio de un sistema de cápsula de liberación controlada o lenta, y de otras tecnologías de suministro de fármacos.

Una forma de administración preferida es la oral. Por ejemplo, para la administración oral en la forma de una tableta o cápsula, las sustancias activas se pueden combinar con un vehículo inerte oral, no tóxico, y farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, difosfato de calcio, sulfato de calcio, manitol, sorbitol, y similares; para la administración oral en forma líquida, las sustancias oralmente activas se pueden combinar con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, y farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua, y similares. También se pueden incorporar aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes, y agentes colorantes adecuados en la forma de dosificación, si se desea o es necesario. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón,

11/2

gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maiz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto, o alginato de sodio, carboxi-metil-celulosa, polietilenglicol, ceras, y similares. Los lubricantes adecuados utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y similares. Los ejemplos de los desintegrantes incluyen almidón, metil-celulosa, ágar, bentonita, goma de xantano, y similares.

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

Se pueden utilizar agua, un aceite adecuado, dextrosa

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

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

Como se menciona anteriormente en la presente, la presente invención se refiere a compuestos novedosos de las fórmulas (I) a (VII), o sus sales farmacéuticamente aceptables. De conformidad con lo anterior, la presente invención incluye todos los usos del compuesto de la invención, incluyendo su uso en métodos terapéuticos y composiciones para modular la

proliferación celular, su uso en ensayos de diagnóstico, y su uso como herramientas de investigación.

Los compuestos de las fórmulas (I) a (VII) descritos con detalle en la presente, también se pueden acoplar con polímeros solubles que sean vehículos de fármacos dirigibles.

5 Los ejemplos de estos polímeros incluyen polivinil-pirrolidona, copolímero de pirano, poli-hidroxi-propil-metacril-amida-fenol, poli-hidroxi-etil-aspartamida-fenol, o poli-etilen-óxido-polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Las sustancias de ingrediente activo también se pueden acoplar con polímeros

10 biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco. Los polímeros adecuados incluyen ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poli-épsilon-caprolactona, ácido poli-hidroxi-

15 butírico, poli-orto-ésteres, poli-acetales, poli-dihidro-piranos, poli-ciano-acilatos, y copolímeros de bloques reticulados o anfipáticos de hidrogeles. Las sustancias también se pueden fijar a polímeros rígidos y otras estructuras, tales como fullerenos o Buckeyballs.

20 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su administración contienen de aproximadamente 1 a 1,500 miligramos de los compuestos de las fórmulas (I) a (VII) por unidad. En estas composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo estará ordinariamente presente en una cantidad de

25 aproximadamente el 0.5 al 95 por ciento en peso, basándose en

120

el peso total de la composición.

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

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes contra el cáncer, tales como compuestos que inhiban la angiogénesis tumoral, por ejemplo, los inhibidores de proteasa, los
10 inhibidores de cinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico, los inhibidores de cinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular y similares; fármacos citotóxicos, tales como antimetabolitos, como antimetabolitos
15 análogos de purina y pirimidina; agentes antimitóticos como fármacos estabilizantes de microtúbulos y alcaloides antimitóticos; complejos de coordinación de platino; antibióticos anti-tumorales; agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno y nitrosoureas; agentes endócrinos, tales como
20 adrenocorticosteroides, andrógenos, anti-andrógenos, estrógenos, anti-estrógenos, inhibidores de aromatasa, agonistas de hormona liberadora de gonadotropina, y análogos de somatostatina, y compuestos que se dirigen a una enzima o receptor que se sobre-expresa y/o que está de otra manera
25 involucrado en una senda metabólica específica que aumenta

121

en la célula tumoral, por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasa de ATP y GTP, inhibidores de desacetilasa de histona, inhibidores de cinasa de proteína, tales como inhibidores de cinasa de serina, treonina y tirosina, por ejemplo, cinasa de proteína tirosina de Abelson, y los diferentes factores de crecimiento, sus receptores y por consiguiente inhibidores de cinasa, tales como los inhibidores de cinasa receptora del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de cinasa receptora del factor de crecimiento endotelial vascular, inhibidores del factor de crecimiento de fibroblastos, inhibidores del receptor del factor de crecimiento tipo insulina, e inhibidores de cinasa receptora del factor de crecimiento derivado de plaquetas, y similares; los inhibidores de aminopeptidasa de metionina, inhibidores de proteasoma, e inhibidores de ciclo-oxigenasa, por ejemplo los inhibidores de ciclo-oxigenasa-1 ó -2.

Combinaciones

Un compuesto de las fórmulas (I) a (VII), o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo, también se pueden utilizar con ventaja en combinación con otros agentes anti-proliferativos. Estos agentes anti-proliferativos incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de aromatasa; anti-estrógenos; inhibidores de topoisomerasa I; inhibidores de topoisomerasa II; agentes activos en microtúbulos; agentes alquilantes;

inhibidores de desacetilasa de histona; compuestos que induzcan los procesos de diferenciación celular; inhibidores de ciclo-oxigenasa; inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR; antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platina; compuestos que dirigen/reducen la actividad de cinasa de una proteína o lípido, y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de la fosfatasa de una proteína o lípido; agonistas de gonadorelina; anti-andrógenos; inhibidores de aminopeptidasa de metionina; bisfosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de las isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de telomerasa; inhibidores de proteasoma; agentes utilizados en el tratamiento de malignidades hematológicas; compuestos que dirigen, reducen, o inhiben la actividad de Flt-3; inhibidores de Hsp90; temozolomida (TEMODAL®); y leucovorina.

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

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

"Combinación" significa ya sea una combinación fija en

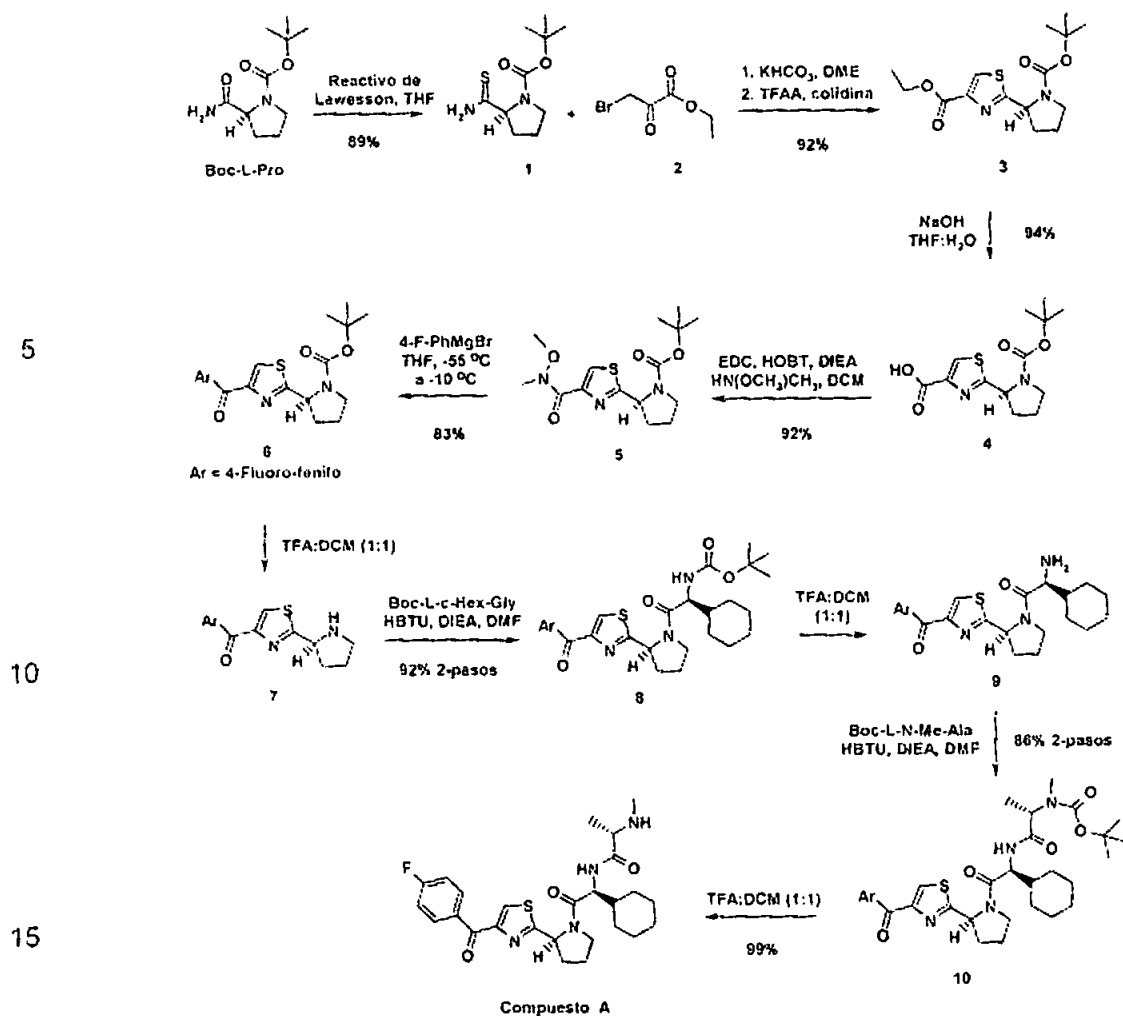
una forma de dosificación unitaria, o bien un kit de partes para la administración combinada, en donde se pueden administrar un compuesto de la fórmula (I) y un componente de combinación de una forma independiente al mismo tiempo o por separado dentro de intervalos de tiempo que permitan especialmente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

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar, pero no limitar adicionalmente, la invención.

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

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



Paso 1: Tioamida (1)

Se agrega en porciones Reactivo de Lawesson (13.9 gramos, 34 milimoles, 0.70 equivalentes) (4.6 gramos, 3 veces) durante 20 minutos a una solución de Boc-L-Pro (10.5 gramos, 49 milimoles, 1 equivalente) en 70 mililitros de tetrahydrofurano a 23°C. La mezcla amarilla nebulosa resultante se agita vigorosamente durante 5 horas, y luego se concentra hasta obtener un sólido amarillo claro. Este residuo se divide entre acetato de etilo (300 mililitros) y una solución acuosa saturada

126

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

10 Paso 2: Tiazol (3)

Se agrega por goteo bromo-piruvato de etilo (2) (23.8 mililitros, 189 milimoles, 3 equivalentes) mediante una jeringa, a una mezcla de la tioamida (1) (14.5 gramos, 63.0 milimoles, 1 equivalente) y bicarbonato de potasio (50.5 gramos, 504 milimoles, 8 equivalentes) en 315 mililitros de dimetoxi-etano a 23°C. La mezcla se hace amarilla después de completarse la adición dentro de 5 minutos. La mezcla resultante se agita vigorosamente durante 25 minutos, y luego se enfría a 0°C. Se agrega por goteo una mezcla pura de anhídrido trifluoro-acético (TFAA) (8.8 mililitros, 63 milimoles, 1 equivalente) y colidina (13.5 mililitros, 102 milimoles, 1.6 equivalentes) por medio de una cánula, a la mezcla amarilla preparada anteriormente, a 0°C. En seguida de esta adición, se preparan tres porciones adicionales de anhídrido trifluoro-acético puro (8.8 mililitros, 63

milimoles, 1 equivalente) y colidina (13.5 mililitros, 102 milimoles, 1.6 equivalentes), y se agregan en secuencia por goteo, por medio de una cánula, a la mezcla de reacción amarilla, a 0°C. La mezcla amarilla resultante se agita vigorosamente a 0°C durante 3 horas, y luego se agrega agua (1,000 mililitros). La solución resultante se extrae con diclorometano (500 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con una solución acuosa de HCl 0.5N (500 mililitros), se lavan con salmuera (500 mililitros), y se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La solución seca se filtra y se concentra hasta obtener un sólido amarillo claro. Este sólido se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (1:9 a 2:3 de acetato de etilo:hexanos) proporcionando un sólido amarillo claro. La trituración de este sólido con éter (20 mililitros) proporcionó el tiazol (3) como un sólido blanco (19 gramos, 92 por ciento).

Paso 4: Ácido (4)

Una solución del tiazol (3) (5 gramos, 15.3 milimoles, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (40 mililitros) se agrega a una solución de hidróxido de sodio (3.68 gramos, 91.9 milimoles, 6 equivalentes) en agua (40 mililitros) a 23°C. La mezcla resultante se agita vigorosamente a 23°C durante 3 horas, luego se concentra hasta 20 mililitros. La mezcla concentrada se enfria a 0°C y el pH se ajusta a 3 mediante la adición por

127

goteo de una solución concentrada de HCl. El sólido blanco se recolecta mediante filtración para proporcionar el ácido carboxílico deseado (4) como un sólido blanco (4.3 gramos, 94 por ciento).

5 Paso 5: Amida de Weinreb (5)

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

un sólido amarillo claro. Este sólido se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (1:9 a 9:1 de acetato de etilo:hexanos) proporcionando la amida de Weinreb (5) como un sólido amarillo claro (11.1 gramos, 92 por ciento).

5

Paso 6: Cetona (6)

Se agrega por goteo bromuro de 4-fluoro-fenil-magnesio (0.8 M en tetrahidrofurano, 27.5 mililitros, 22 milimoles, 3 equivalentes) mediante una jeringa, a una solución de la amida de Weinreb (5) (2.5 gramos, 7.32 milimoles, 1 equivalente) en tetrahidrofurano (70 mililitros) a -55°C (baño de hielo seco/isopropanol). La mezcla se agita a -55°C durante 1 hora, y luego se agrega una porción adicional de bromuro de 4-fluoro-fenil-magnesio (0.8 M en tetrahidrofurano, 27.5 mililitros, 22 milimoles, 3 equivalentes) para impulsar la reacción hasta completarse. La mezcla resultante se deja calentar a -10°C durante 2 horas, y se agita a esa temperatura durante 30 minutos adicionales. La mezcla se enfría entonces a -55°C y se agrega por goteo una solución saturada de cloruro de amonio (50 mililitros) mediante una jeringa. La mezcla se divide entre agua (1 litro) y acetato de etilo (250 mililitros). La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae adicionalmente con acetato de etilo (250 mililitros, 2 veces). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (500 mililitros) y

10

15

20

25

se secan sobre sulfato de sodio anhidro. La solución seca se filtra y se concentra hasta obtener un aceite amarillo claro. Este aceite se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (1:9 a 3:7 de acetato de etilo:hexanos) proporcionando la cetona (6) como un aceite transparente (2.3
5 gramos, 83 por ciento).

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

10

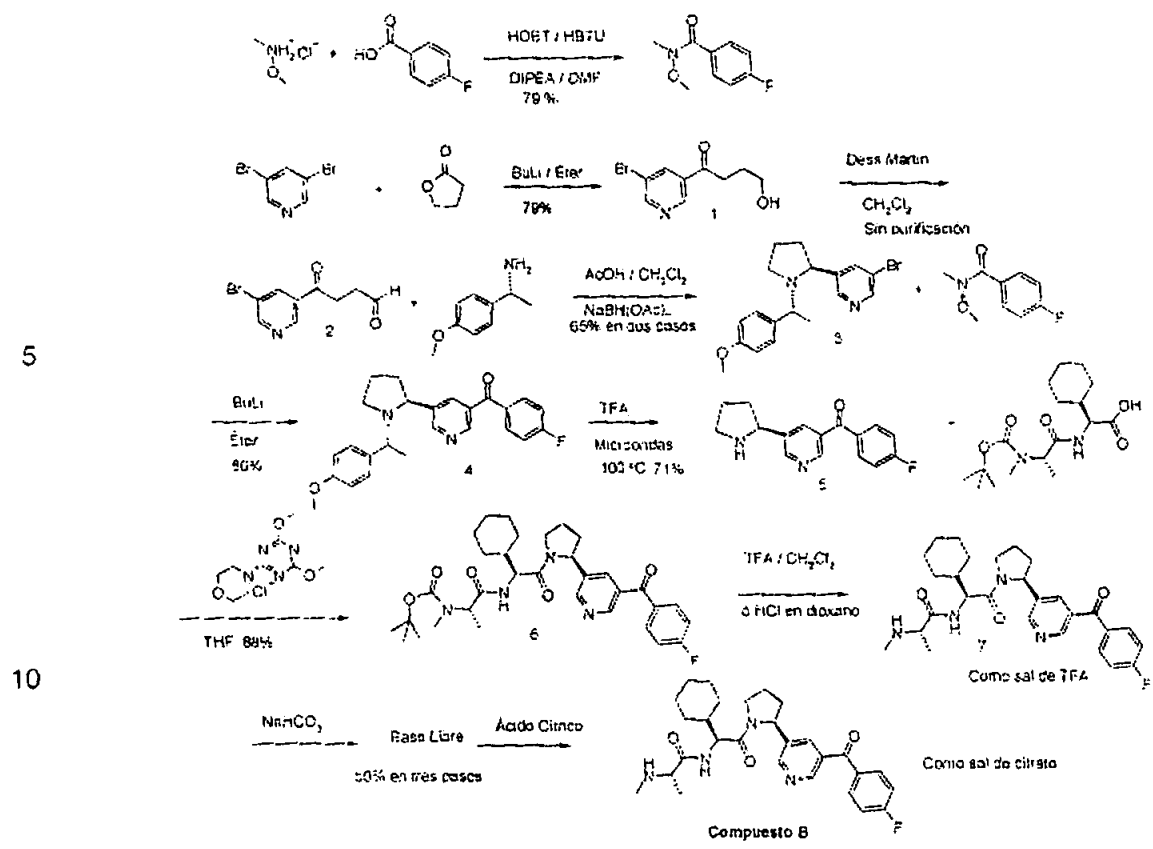
Ejemplo 2 (S)-N-[(S)-Ciclohexil-(etil-[(S)-1-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-propil]-carbamoil)-metil]-2-metil-amino-propionamida

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

20

25

130



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

A una solución de 3,5-dibromo-piridina (20.0 gramos, 84.4 milimoles) en 300 mililitros de éter a -70°C , se le agrega BuLi (30.4 mililitros, 75.96 milimoles, 2.5 M in hexano) lentamente (manteniendo la temperatura interna $T < -65^\circ\text{C}$). Después de

20 agitar a -70°C durante 1 hora, se agrega lentamente γ -butirolactona (10.9 gramos, 126.6 milimoles) (manteniendo la temperatura interna $T < -65^\circ\text{C}$). Después de agitar a -70°C durante 2 horas, la mezcla de reacción se calienta a 0°C , y se apaga con 100 mililitros de agua, y se extrae con 150 mililitros

25 de éter, 2 veces. Las capas orgánicas combinadas se

131

concentran y se purifican mediante cromatografía (CH_2Cl_2 95 por ciento, EtOAc 5 por ciento) para dar la 1-(5-bromo-piridin-3-il)-4-hidroxi-butan-1-ona (1) (14.7 gramos, rendimiento del 79 por ciento) como un líquido amarillo pálido.

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

A una solución de la 1-(5-bromo-piridin-3-il)-4-hidroxi-butan-1-ona (1) (5.0 gramos, 20.5 milimoles) en 90 mililitros de CH_2Cl_2 a 25°C, se le agrega una solución de peryodinano Dess-Martin (9.6 gramos, 22.5 milimoles) en 70 mililitros de CH_2Cl_2
10 lentamente. Después de agitar a 25°C durante 20 minutos, la mezcla de reacción se diluye con 200 mililitros de éter (sale de la solución un lote de precipitados blancos) y se enfría mediante un baño de hielo seco-acetona. El sólido se filtra y se
15 desecha. El filtrado se concentra. El residuo se diluye con 100 mililitros de éter y se enfría mediante un baño de hielo seco-acetona, y los precipitados se remueven mediante filtración. El filtrado se concentra para dar 6.2 gramos del 4-(5-Bromo-piridin-3-il)-4-oxo-butiraldehído (2) como un aceite color café
20 pálido, el cual se convierte en un sólido color café pálido después de enfriarse a 0°C, sin mayor purificación para la reacción del siguiente paso.

132

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

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

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

A una solución del ácido 4-fluoro-benzoico (6.8 gramos, 48.57 milimoles) en 100 mililitros de N,N-dimetil-formamida a temperatura ambiente, se le agrega di-isopropil-etil-amina (25.3

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

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

A una solución de la 3-bromo-5-((*S*)-1-((*R*)-1-(4-metoxi-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-piridina (3) (6.0 gramos, 16.6 milimoles) en 100 mililitros de éter a -73°C, se le agrega una solución de butil-litio (7.3 mililitros, 18.3 milimoles, 2.5 M en hexano) lentamente (manteniendo la temperatura interna $T < -70^{\circ}\text{C}$). Después de agitar a -73°C durante 30 minutos, se agrega lentamente una solución de 4-fluoro-*N*-metoxi-*N*-metil-benzamida (4a) (4.56 gramos, 24.9 milimoles) en 15 mililitros de éter (manteniendo la temperatura interna $T < -70^{\circ}\text{C}$). Después de agitar a -70°C durante 1.5 horas, la reacción se apaga

mediante la adición de 20 mililitros de agua, y se calienta a temperatura ambiente con agitación. La mezcla resultante se diluye con 100 mililitros de EtOAc y se lava con 30 mililitros de agua, 2 veces. La capa orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (CH₂Cl₂ 95 por ciento, EtOAc 5 por ciento) para dar la (4-fluoro-fenil)-(5-((S)-1-((R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-piridin-3-il)-metanona (4) (6.4 gramos, rendimiento del 86 por ciento) como un líquido viscoso color café claro.

10

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

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

25

(1.57 gramos, rendimiento del 71 por ciento) como un líquido viscoso color café claro.

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

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

136

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

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

Un procedimiento alternativo para la desprotección de Boc
 25 del compuesto B emplea HCl en dioxano en lugar del ácido

trifluoro-acético: 3.38 gramos del producto acoplado con el dipéptido se disuelven en 50 mililitros de CH_2Cl_2 a -30°C . Se agregan lentamente 8 mililitros de HCl en dioxano (4.0 M), y la reacción se agita a -30°C durante 30 minutos. Luego se remueve el baño, y la reacción se calienta a temperatura ambiente durante 2 horas. Mediante LC/MS, la reacción se completa a las 2.5 horas. Se evapora el solvente a sequedad para obtener un aceite, el cual entonces se purifica sobre la HPLC. El rendimiento es del 70-81 por ciento.

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

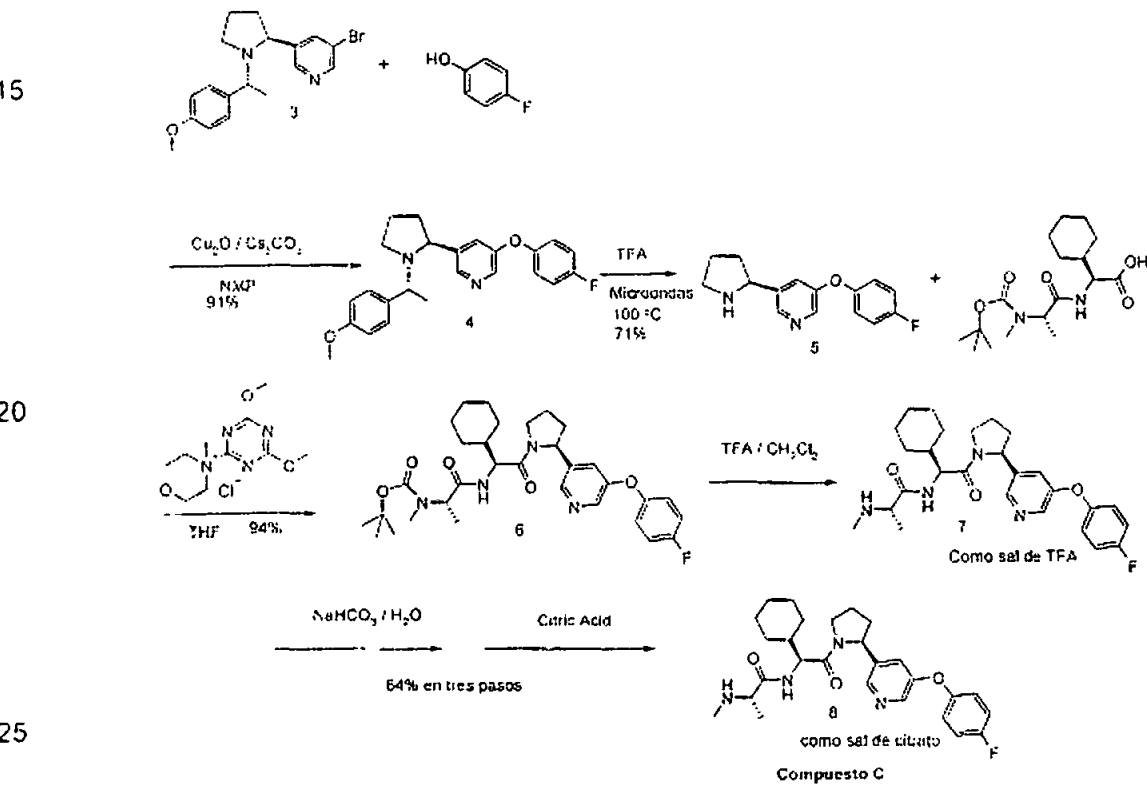
La sal de ácido trifluoro-acético, dihidro-trifluoro-acetato de (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida (7) (3.4 gramos), se disuelve en 50 mililitros de CH_2Cl_2 , y se basifica con bicarbonato de sodio saturado a un pH = 8. La solución de la base libre se lava con 5 mililitros de agua, 2 veces, y se seca sobre sulfato de sodio, y se concentra para dar la (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida (2.37 gramos, 4.80 milimoles), la cual se disuelve en una solución de ácido cítrico (901 miligramos, 4.80 milimoles) en 200 mililitros de agua. La solución se seca

138

mediante una secadora por congelación para dar el citrato de
 (S)-N-((S)-1-ciclohexil-2-((S)-2-[5-(4-fluoro-benzoil)-piridin-3-il]-
 pirrolidin-1-il}-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida,
 Compuesto B (3.23 gramos, rendimiento del 59 por ciento en
 tres pasos a partir del compuesto 6) como un sólido amarillo
 5 claro. MS ESI 495.27 (M+H)⁺.

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

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



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

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

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

Una solución de la 3-(4-fluoro-fenoxi)-5-((S)-1-((R)-1-(4-metoxi-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-piridina (4) (1.98 gramos, 5.05 milimoles) en 5 mililitros de ácido trifluoro-acético, se calienta a 100°C en un reactor de microondas durante 20 minutos. La solución resultante se concentra para remover el ácido trifluoro-acético. El residuo se diluye con 20 mililitros de CH₂Cl₂, y se

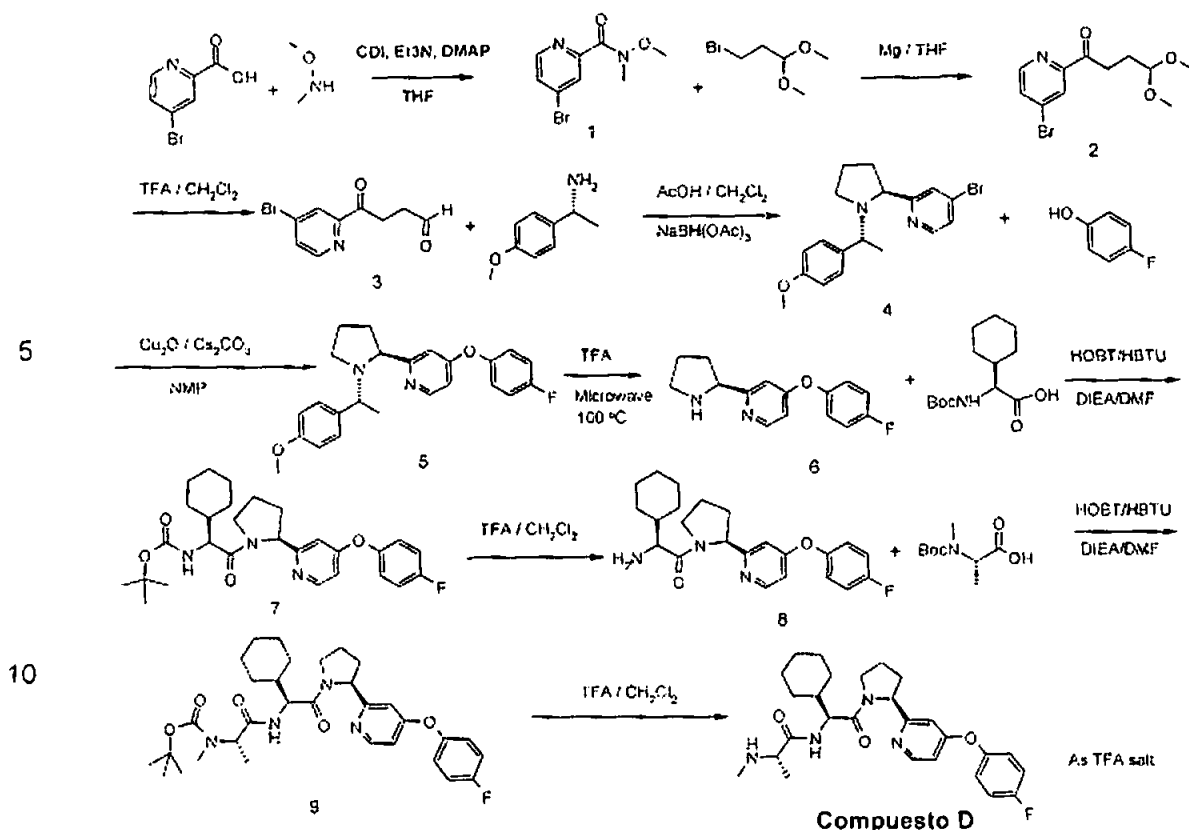
Handwritten initials or signature in the top right corner.

basifica lavando con 5 mililitros de bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (CH₂Cl₂ 100 por ciento hasta CH₂Cl₂ 95 por ciento - MeOH 5 por ciento). para dar la 3-(4-fluoro-fenoxi)-5-(S)-pirrolidin-2-il-piridina (5) (923 miligramos, rendimiento del 71 por ciento) como un sólido amarillo pálido.

Para el resto de la síntesis del compuesto C, MS ESI 483.27 (M+H)⁺, se siguen los procedimientos correspondientes empleados en el Ejemplo 2.

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

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



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

A una solución del ácido 4-bromo-picolínico comercialmente disponible (10.0 gramos, 49.5 milimoles) en 200 mililitros de tetrahidrofurano anhidro a temperatura ambiente, se le agregan clorhidrato de *N*,*O*-hidroxil-amina (4.83 gramos, 49.5 milimoles), trietil-amina (6.9 mililitros, 49.5 milimoles), carbonil-di-imidazol (CDI) (12.0 gramos, 74.3 milimoles) y *N,N*-dimetil-amino-piridina (DMAP) (20 miligramos, 0.16 milimoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se toma una alícuota y se inyecta en la LC-MS para verificar el progreso de la reacción. Al completarse la reacción, la mezcla

de reacción se apaga con 100 mililitros de agua, y se extrae con 150 mililitros de acetato de etilo, 2 veces. Las capas orgánicas combinadas se concentran y se purifican mediante cromatografía (hexanos 95 por ciento, EtOAc 5 por ciento, gradiente por pasos), para dar la metoxi-metil-amida del ácido 4-bromo-piridin-2-carboxílico (1) como un aceite amarillo espeso (10.4 gramos, rendimiento del 86 por ciento) MS ES+ 247.02.

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

10 A una solución del (1) (8.86 gramos, 36.2 milimoles) en 250 mililitros de tetrahidrofurano anhidro en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos secado con flama, a -70°C (baño de acetona-hielo seco), se le agrega lentamente el reactivo de Grignard preparado a partir de dimetil-acetal de bromo-
15 propionaldehído (16.5 gramos, 90.4 milimoles) y rebabas de Mg (4.39 gramos, 181 milimoles) en tetrahidrofurano anhidro (250 mililitros), manteniendo la temperatura interna alrededor de -68°C a -70°C . Después de agitar a -70°C durante 2 horas, la
20 mezcla de reacción se diluye con 200 mililitros de agua, removiéndose el baño de hielo seco. La mezcla se vierte en un embudo de separación, y la mezcla se extrae 3 veces con acetato de etilo (150 mililitros). Las capas orgánicas se combinan y se secan sobre Na_2SO_4 y el solvente se evapora,
25 dejando un aceite amarillo espeso (11 gramos, rendimiento

cruda del 100 por ciento, MS ES+258.02).

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

A una solución de la 1-(4-bromo-piridin-2-il)-4,4-dimetoxi-
butan-1-ona (2) (cruda del Paso 2, 11 gramos, 38.2 milimoles)
5 en 100 miligramos de CH_2Cl_2 a temperatura ambiente, se le
agrega ácido trifluoro-acético (10.9 gramos, 95.4 milimoles), y
la mezcla de reacción se agita durante la noche. La reacción se
concentra, el residuo se disuelve en acetato de etilo (150
mililitros), y se lava con agua 3 veces. Las capas orgánicas se
10 combinan, se secan sobre Na_2SO_4 y el solvente se evapora. El
residuo se purifica mediante cromatografía en columna por
evaporación instantánea (EtOAc al 30 por ciento en hexanos),
para dar el 4-(4-bromo-piridin-2-il)-4-oxo-butiraldehído (3) como
15 un aceite amarillo. (4.16 gramos, 45 por ciento): MS ES+
244.04.

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

20 A una solución del 4-(4-bromo-piridin-2-il)-4-oxo-
butiraldehído (3) (720 miligramos, 2.97 milimoles) en CH_2Cl_2 a -
70°C, se le agregan ácido acético (8.93 miligramos, 0.15
milimoles), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.58 gramos, 7.44 milimoles), y (R)-
(+)-1-(4-metoxifenil)-etil-amina (540 miligramos, 3.6 milimoles).
25 La mezcla de reacción se agita a -70°C durante 1 hora, luego se

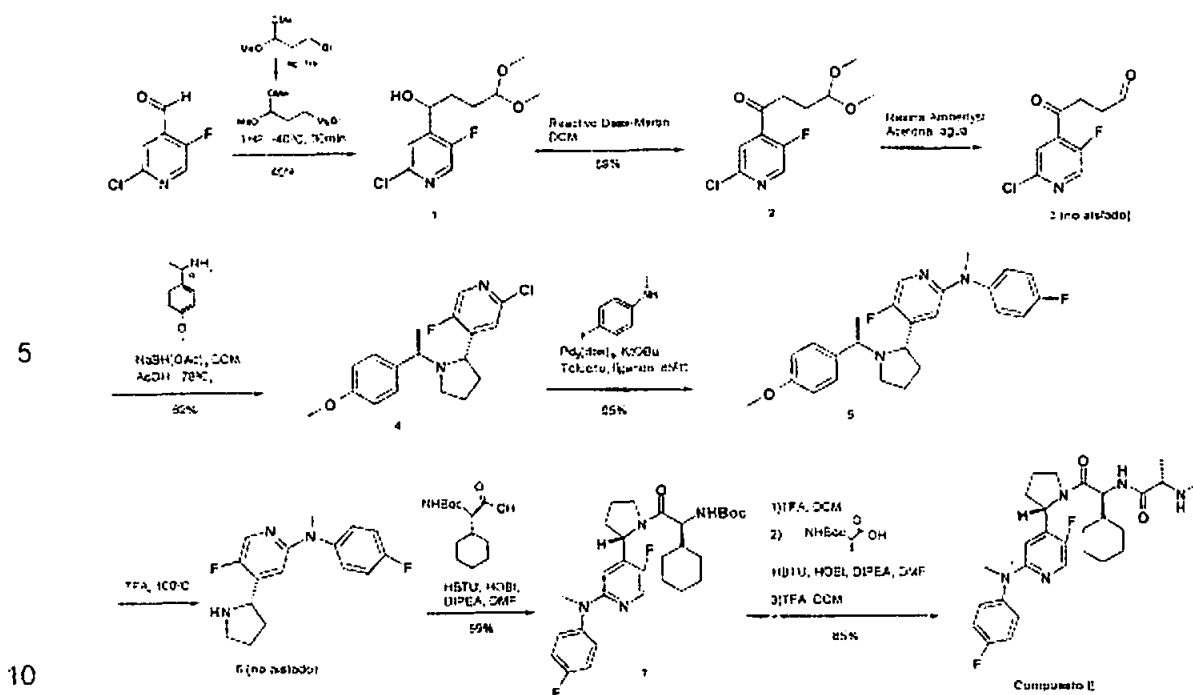
2449

calienta hasta la temperatura ambiente removiendo el baño de hielo, y dejándola agitándose durante otras 2 horas. La mezcla de reacción se apaga mediante la adición de agua (25 mililitros), y se lava con 20 mililitros de agua, 4 veces. Las capas orgánicas combinadas se concentran y se purifican mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea (hexano 70 por ciento, EtOAc 30 por ciento), para proporcionar la 4-bromo-2-((1S,2S)-1-[1-(4-metoxi-fenil)-etil]-pirrolidin-2-il)-piridina (4) (386 miligramos, rendimiento del 36 por ciento) como un sólido amarillo: MS ES+363.10.

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

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

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



1-(2-Chloro-5-fluoro-piridin-4-yl)-4,4-dimetoxi-butan-1-ol (1)

A una solución de Mg (0.71 gramos, 30 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros) se le agregan catalizador de yodo y una solución de 3-bromo-1,1-dimetoxi-propano (3.99 gramos, 21.57 milimoles) en tetrahidrofurano (10 mililitros). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. A -30°C, a una solución de 2-cloro-5-fluoro-piridin-4-carbaldehído (2.0 gramos, 12.54 milimoles) en tetrahidrofurano (5 mililitros) se le agrega el reactivo de Grignard preparado anteriormente. La mezcla se agita a esta temperatura durante 2 horas. Entonces la mezcla de reacción se enfría en un baño de hielo, se agregan NH₄Cl saturado y agua, y la mezcla se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera,

K46

se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (EtOAc/hexano: 10 por ciento ~ 40 por ciento) para dar el 1-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ol (0.81 gramos, 25 por ciento). $M/Z=264.13[M+1]$.

5

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

La suspensión de 1-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ol (0.80 gramos, 3.03 milimoles) y reactivo Dess-Martin (1.54 gramos, 3.64 milimoles) en diclorometano (20 mililitros), se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El precipitado se filtra. Se agrega agua al filtrado y se extrae con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran, y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (EtOAc/hexano: 5 por ciento a aproximadamente 20 por ciento) para dar la 1-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ona (0.71 gramos, 89 por ciento). $M/Z=262.10[M+1]$.

20

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

A una solución de la 1-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4,4-dimetoxi-butan-1-ona (0.71 gramos, 2.71 milimoles) en acetona (15 mililitros), se le agregan resina Amberlyst 15 (1.1 gramos) y

25

147

agua (0.5 mililitros). Después de la agitación mecánica durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla se filtra. Las perlas de resina se lavan con acetona y diclorometano. El filtrado se concentra para dar el 4-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4-oxo-butiraldehído (3), el cual se utiliza en el siguiente paso sin mayor purificación.

La solución de 4-(2-cloro-5-fluoro-piridin-4-il)-4-oxo-butiraldehído en diclorometano (25 mililitros) se enfría a -78°C, entonces se agregan trietoxi-borohidruro de sodio (1.72 gramos, 8.14 milimoles) y ácido acético (0.2 mililitros). Después de que la mezcla se agita a esta temperatura durante 30 minutos, se agrega *R*(+)- α -metil-bencil-amina (0.39 gramos, 2.57 milimoles) y la mezcla se calienta a temperatura ambiente durante la noche. Se agrega NaHCO₃ saturado a la mezcla, y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con dicloro-metano y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄, se filtran, y se concentran. El producto crudo se purifica mediante cromatografía (EtOAc/hexano: 5 por ciento a aproximadamente 20 por ciento), para dar la 1-(2-cloro-5-fluoro-4-((*S*)-1-((*R*)-1-(4-metoxi-fenil)-etil)-pirrolidin-2-il)-piridina (0.57 gramos, 62 por ciento). HR Masas M/Z=335.1330 [M+1].

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

A una solución de la 1-(2-cloro-5-fluoro-4-((*S*)-1-((*R*)-1-(4-

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

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

20

Ejemplos 6 a 31

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

25

149

Ej.	Nombre	+MS ESI (M+H) ⁺
5	6 (S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-5-metil-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	515
	7 (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-Benzoil-5-metil-oxazol-2-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	481
	8 (S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-5-metil-oxazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	499
10	9 (S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzoil)-5-metil-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	487
	10 (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-Benzoil-oxazol-2-il)-pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	485
15	11 (S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(2,4-difluoro-benzoil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	519
	12 (S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(1H-indol-2-carbonil)-tiazol-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	522
20	13 (S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[2-(4-fluoro-fenoxi)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	483.27
	14 (S)-N-[(S)-1-((S)-2-{2-[(4-Fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-4-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-2-metil-amino-propionamida	456.27
25	15 (S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[2-(4-fluoro-benzoil)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	495.27

Ej.	Nombre	+MS ESI (M+H) ⁺
16	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[2-(5-fluoro-piridin-2-il-amino)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	483.28
17	(S)-N-[(S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-{3-fluoro-2-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-4-il}-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metil-amino-propionamida	514.29
18	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[3-fluoro-2-(4-fluoro-benzil)-piridin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	513.26
19	(S)-N-[(S)-2-((S)-2-{2-Amino-6-[N-(4-fluoro-fenil)-hidrazino]-piridin-4-il}-pirrolidin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxo-etil]-2-metil-amino-propionamida	512.31
20	(S)-N-[(S)-1-Ciclohexil-2-oxo-2-[(S)-2-(4-fenoxi-piridin-2-il)-pirrolidin-1-il]-etil)-2-metil-amino-propionamida	465.3
21	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[6-(4-fluoro-fenoxi)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	498.3
22	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[4-(4-fluoro-benzil)-piridin-2-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	495.3
23	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[6-(4-fluoro-benzil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	510.3
24	(S)-N-[(S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-{5-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-3-il}-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metil-amino-propionamida	496.3
25	(S)-N-[(S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-{4-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-piridin-2-il}-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metil-amino-propionamida	496.3

186

Ej.	Nombre	+MS ESI (M+H) ⁺
26	(S)-N-[(S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-{6-[(4-fluoro-fenil)-metil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil]-2-metil-amino-propionamida	511.3
27	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Fluoro-benzoil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metil-amino-propionamida	458.2
28	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Fluoro-benzoil)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metil-amino-propionamida	470.2
29	(S)-N-[(S)-1-((S)-2-{6-[(4-Fluoro-fenil)-metil-amino]-2-metil-pirimidin-4-il}-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil]-2-metil-amino-propionamida	471.3
30	(S)-N-((S)-1-Ciclohexil-2-((S)-2-[6-(4-fluoro-fenil-amino)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-il)-2-oxo-etil)-2-metil-amino-propionamida	497.3
31	(S)-N-((S)-1-((S)-2-[6-(4-Fluoro-fenil-amino)-2-metil-pirimidin-4-il]-pirrolidin-1-carbonil)-2-metil-propil)-2-metil-amino-propionamida	457.3

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

Ejemplo 32 ELISA

Los compuestos se incuban con la proteína de fusión GST-BIR3 y el péptido SMAC biotinilado (AVPFAQK) en placas de 96

cavidades recubiertas con estreptavidina. Para el ELISA de XIAP BIR3 Smac, se utiliza una fusión de GST-BIR3 que contiene los aminoácidos 248-358 a partir de XIAP. Para el ELISA de CIAP1 BIR3 Smac, se utiliza una fusión de GST-BIR3 que contiene los aminoácidos 259-364 a partir de CIAP1. En
5 seguida de una incubación de 30 minutos, los pozos se lavan extensamente. La proteína de fusión GST-BIR3 restante se monitorea mediante un ensayo ELISA que implica primero la incubación con anticuerpos de cabra anti-GST, seguida por lavado e incubación con anticuerpos anti-cabra conjugados con
10 fosfatasa alcalina. La señal se amplifica utilizando Attophos (Promega), y se lee con Cytoflour Excitación de 450 nanómetros/40 y Emisión de 580 nanómetros. Las IC_{50} s corresponden a la concentración del compuesto que desplaza la
15 mitad de la señal de GST-BIR3. La IC_{50} para la Smac no biotinilada es de 400 nM. Los valores IC_{50} de los compuestos de los Ejemplos 1 a 4, en los ensayos ELISA descritos, estuvieron en el intervalo de <0.001 a 10 μ M.

20 **Ejemplo 33 Ensayo de Proliferación Celular.**

Se monitorea la capacidad de los compuestos para inhibir el crecimiento de células tumorales *in vitro*, empleando el Ensayo de Proliferación Celular No Radioactivo CellTiter 96® AQueous (Promega). Este ensayo se compone de soluciones de
25 un compuesto de tetrazolio novedoso [3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-

5-(3-carboxi-metoxi-fenil)-2-(4-sulfo-fenil)-2H-tetrazolio, sal interna; MTS] y un reactivo de acoplamiento de electrones (metosulfato de fenazina) PMS. El MTS se bio-reduce mediante las células en un producto de formazano, cuya absorbencia se mide a 490 nanómetros. La conversión del MTS en el producto de formazano soluble en agua se lleva a cabo mediante las enzimas de deshidrogenasa encontradas en las células metabólicamente activas. La cantidad de producto de formazano medida por la cantidad de absorbencia a 490 nanómetros es directamente proporcional al número de células vivas en el cultivo. Los valores IC_{50} de los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 4 en este ensayo celular, estuvieron en el intervalo de <0.001 a $50 \mu M$.

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

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

13

5

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

10

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

15

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

20

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

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

25

1029

procedimientos convencionales:

Composición	
Ingrediente Activo	100 mg
Lactosa cristalina	240 mg
Avicel	80 mg
PVPPXL	20 mg
Aerosil	2 mg
Estearato de magnesio	5 mg
Total	447 mg

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

15

Ejemplo 36 Cápsulas

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

25



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

5

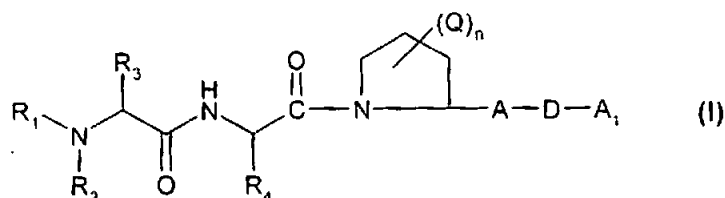
La fabricación se hace mezclando los componentes y rellenándolos en cápsulas de gelatina dura, tamaño 1.

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

Las modalidades preferidas anteriores se dan para ilustrar el alcance y espíritu de la presente invención. Las
15 descripciones proporcionadas en la presente harán aparentes para los expertos en la técnica, otras modalidades y ejemplos. Estas otras modalidades y ejemplos están dentro de la contemplación de la presente invención. Por consiguiente, la presente invención debe limitarse solamente mediante las
20 reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

10 R_1 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, o cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, cuyo R_1 puede estar insustituido o sustituido;

15 R_2 es H, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, cuyo R_2 puede estar insustituido o sustituido;

20 R_3 es H, CF_3 , C_2F_5 , alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, alquenilo de 2 a 4 átomos de carbono, alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono, CH_2-Z , o

R_2 y R_3 , tomados junto con el átomo de nitrógeno con el que están unidos, forman un anillo heterocíclico, cuyo alquilo, alquenilo, alquinilo, o anillo heterocíclico puede estar insustituido o sustituido;

25 Z es H, OH, F, Cl, CH_3 , CH_2Cl , CH_2F o CH_2OH ;

R_4 es alquilo de 0 a 10 átomos de carbono, alqueno de 0 a 10 átomos de carbono, alquino de 0 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono, en donde el grupo alquilo de 0 a 10 átomos de carbono, o cicloalquilo está insustituido o sustituido;

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

D es alquileo de 1 a 7 átomos de carbono o alquilenilo de 2 a 9 átomos de carbono, C(O), O, NR_7 , S(O)r, C(O)-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, O-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, S(O)r-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, C(O)-
10 arilalquilo de 0 a 10 átomos de carbono, O-arilalquilo de 0 a 10 átomos de carbono, o S(O)r-arilalquilo de 0 a 10 átomos de carbono, cuyos grupos alquilo y arilo pueden estar insustituidos o sustituidos;

15 r es 0, 1, ó 2;

A_1 es un arilo sustituido o insustituido o het insustituido o sustituido, cuyos sustituyentes sobre arilo y het son halógeno, alquilo, alcoxilo inferior, NR_5R_6 , CN, NO_2 o SR_5 ;

 cada Q es independientemente H, alquilo de 1 a 10 átomos
20 de carbono, alcoxilo de 1 a 10 átomos de carbono, aril-alcóxido de 1 a 10 átomos de carbono, OH, O-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, $(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, arilo, aril-alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, O- $(CH_2)_{0-6}$ arilo, $(CH_2)_{1-6}$ het, het, O- $(CH_2)_{1-6}$ het, -OR₁₁, C(O)R₁₁,
25 -C(O)N(R₁₁)(R₁₂), N(R₁₁)(R₁₂).SR₁₁, S(O)R₁₁, S(O)₂ R₁₁, S(O)₂-

108

$N(R_{11})(R_{12})$, o $NR_{11}-S(O)_2-(R_{12})$, en donde alquilo, cicloalquilo y arilo están insustituídos o sustituidos;

n es 0, 1, 2 ó 3, 4, 5, 6 ó 7;

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

R_{11} y R_{12} son independientemente H, alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, $(CH_2)_{0-6}$ -cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, $(CH_2)_{0-6}-(CH)_{0-1}(\text{arilo})_{1-2}$, $C(O)$ -alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, $-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ -cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-C(O)-O-(CH_2)_{0-6}$ -arilo, $-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -O-fluorenilo, $C(O)-NH-(CH_2)_{0-6}$ -arilo, $C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -arilo, $C(O)-(CH_2)_{1-6}$ -het, $-C(S)$ -alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, $-C(S)-(CH_2)_{1-6}$ -cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono, $-C(S)-O-(CH_2)_{0-6}$ -arilo, $-C(S)-(CH_2)_{0-6}$ -O-fluorenilo, $C(S)-NH-(CH_2)_{0-6}$ -arilo, $-C(S)-(CH_2)_{0-6}$ -arilo, o $C(S)-(CH_2)_{1-6}$ -het, $C(O)R_{11}$, $C(O)NR_{11}R_{12}$, $C(O)OR_{11}$, $S(O)_nR_{11}$, $S(O)_mNR_{11}R_{12}$, $m = 1$ ó 2 , $C(S)R_{11}$, $C(S)NR_{11}R_{12}$, $C(S)OR_{11}$, en donde alquilo, cicloalquilo y arilo están insustituídos o sustituidos; o R_{11} y R_{12} son un sustituyente que facilita el transporte de la molécula a través de una membrana celular, o

109

R_{11} y R_{12} , junto con el átomo de nitrógeno, forman het,
en donde:

los sustituyentes de alquilo de R_{11} y R_{12} pueden estar
insustituídos o sustituidos por uno o más sustituyentes
seleccionados a partir de alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,
5 halógeno, OH, O-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, -S-alquilo
de 1 a 6 átomos de carbono, CF_3 o $NR_{11}R_{12}$;

los sustituyentes de cicloalquilo sustituido de R_{11} y R_{12}
están sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados a
partir de un alqueno de 2 a 10 átomos de carbono; alquilo de 1
10 a 6 átomos de carbono; halógeno; OH; O-alquilo de 1 a 6
átomos de carbono; S-alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, CF_3 ;
o $NR_{11}R_{12}$ y

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

20 R_5 , R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, alquilo
inferior, arilo, aril-alquilo inferior, cicloalquilo, o cicloalquilo
alquilo inferior $C(O)R_5$, $S(O)R_5$, $C(O)OR_5$, $C(O)N R_5R_6$; y

los sustituyentes sobre R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , Q, y A y los grupos
A, son independientemente halógeno, hidroxilo, alquilo inferior,
25 alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanollo inferior, alcoxilo

inferior, arilo, aril-alquilo inferior, amino, amino-alquilo inferior,
di-alquilo inferior-amino, alcanóilo inferior, amino-alcoxilo
inferior, nitro, ciano, ciano-alquilo inferior, carboxilo,
carbalcoxilo inferior, alcanóilo inferior, ariloílo, arilo inferior-
alcanóilo, carbamoílo, *N*-mono- o *N,N*-di-alquilo inferior-
5 carbamoílo, éster del ácido alquilo inferior-carbámico, amidino,
guanidina, ureido, mercapto, sulfo, tioalquilo inferior,
sulfoamino, sulfonamida, benzo-sulfonamida, sulfonato, sulfanil-
alquilo inferior, aril-sulfonamida, aril-sulfonato sustituido por
halógeno, alquilo inferior-sulfinilo, aril-sulfinilo; aril-alquilo
10 inferior-sulfinilo, alquilo inferior-aril-sulfinilo, alquilo inferior-
sulfonilo, aril-sulfonilo, aril-alquilo inferior-sulfonilo, aril-alquilo
inferior-alquilo inferior-aril-sulfonilo, halógeno-alquilo inferior-
mercapto, halógeno-alquilo inferior-sulfonilo, fosfono
15 $(-P(=O)(OH)_2)$, hidroxí-alcoxilo inferior-fosforilo, o di-alcoxilo
inferior-fosforilo, $(R_9)NC(O)-NR_{10}R_{13}$, éster del ácido alquilo
inferior-carbámico o carbamatos o $-NR_8R_{14}$,

en donde:

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

R_8 y R_{14} , junto con el átomo de nitrógeno, forman un anillo
heterocíclico de 3 a 8 miembros que contiene un heteroátomo
de nitrógeno del anillo, y que opcionalmente puede contener
uno o dos heteroátomos adicionales del anillo seleccionados a
25 partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, cuyo anillo heterocíclico

puede estar insustituido o sustituido con alquilo inferior, halógeno, alqueno inferior, alquino inferior, hidroxilo, alcoxilo inferior, nitro, amino, alquilo inferior, amino, di-alquilo inferior-amino, ciano, carboxilo, carbalcoxilo inferior, formilo, alcanóilo inferior, oxo, carbamoilo, *N*- o *N,N*-di-alquilo inferior-carbamoilo, mercapto, o tioalquilo inferior; y

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

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_4 es cicloalquilo de 5 a 7 átomos de carbono, el cual puede estar insustituido o sustituido.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R_4 es ciclohexilo, el cual puede estar insustituido o sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R_1 , R_2 y R_3 son independientemente H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde n es 0.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde D es $-C(O)$, $-O-$, NR_7 o $S(O)r$.

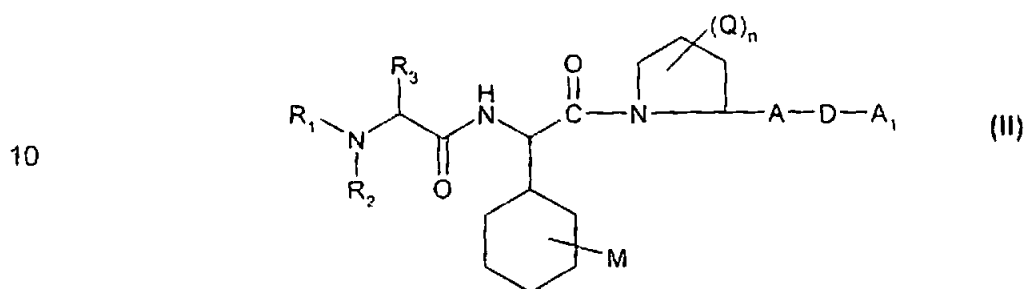
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A_1 es arilo sustituido.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A₁ es fenilo.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A es un heteroarilo de 5 ó 6 miembros.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde A es piridilo o tiazolilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual tiene la fórmula:

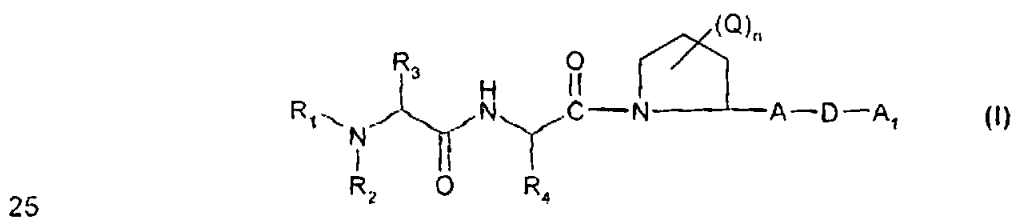


15 o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en donde M es H.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde D es C(O) u O, S(O)_r, CH₃N o NH.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde A es piridilo o tiazolilo.

20 14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula:



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

R_1 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual puede estar insustituido o sustituido;

R_2 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual
5 puede estar insustituido o sustituido;

R_3 es H o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, el cual puede estar insustituido o sustituido;

R_4 es ciclohexilo, el cual puede estar insustituido o sustituido;

10 A es heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene nitrógeno, oxígeno o azufre, el cual puede estar insustituido o sustituido;

D es $C(O)$, O , $S(O)r$, o NR_7 ;

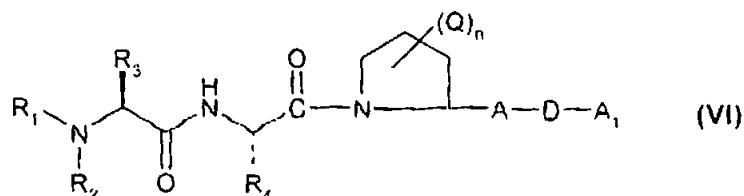
A_1 es arilo, el cual está sustituido; y

15 n es 0.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde A es piridilo o tiazolilo.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde D es $C(O)$ u O , y arilo está sustituido con halógeno.

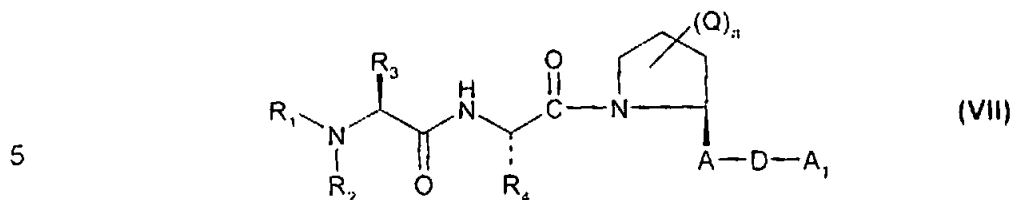
20 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual tiene la fórmula:



1624

o las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual tiene la fórmula:



y las sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

19. Una composición farmacéutica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

10

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, la cual adicionalmente contiene un agente anti-proliferativo adicional.

21. Un método para el tratamiento de un mamífero que sufra de una enfermedad proliferativa, el cual comprende administrar al mamífero que necesite tratamiento, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

15

22. Un método para modular la proliferación celular, el cual comprende administrar una cantidad efectiva del compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para modular la proliferación celular, a una célula o mamífero que lo necesite.

20

23. Un método para inhibir la proliferación celular, el cual comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto

25

165

de acuerdo con la reivindicación 1, para inhibir la proliferación celular, a una célula o mamífero que lo necesite.

24. El método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde la proliferación celular que se inhibe es la proliferación de células de cáncer.

5 25. Un método para el tratamiento de un mamífero afligido con cáncer, el cual comprende administrar a este mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1.

10

15

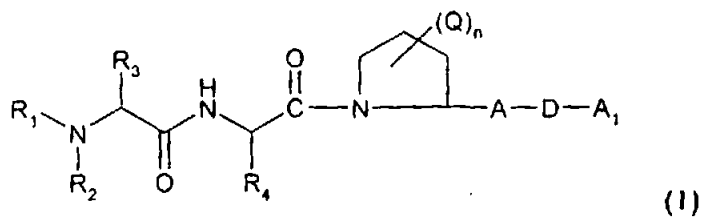
20

25

166

RESUMEN

La presente invención se refiere a un compuesto de la
 fórmula (I); o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y
 al uso de estos compuestos para el tratamiento de
 5 enfermedades proliferativas, tales como cáncer, en mamíferos.



10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/074790

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K5/06 A61P35/00 A61K31/4439 A61K31/427

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)

C07K A61P A61K

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/097791 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; PALERMO MARK G [US]; SHAR) 20 October 2005 (2005-10-20) page 1, paragraph 1; claim 1; examples 7, 49-52, 78, 94-97, 99, 113-119, 123-139, 195	1-25
X	US 2005/197403 A1 (HARRAN, PATRICK G. ET AL) 8 September 2005 (2005-09-08) abstract pages 21-23; compounds 17, 18	1-25
	-/--	

☒ 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 document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of 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
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 November 2007

Date of mailing of the international search report

13/12/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

MATES VALDIVIELSO, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/074790

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LI, LIN ET AL: "A Small Molecule Smac Mimic Potentiates TRAIL- and TNF.alpha.-Mediated Cell Death" SCIENCE (WASHINGTON, DC, UNITED STATES) , 305, 1471-1474 CODEN: SCIEAS; ISSN: 0036-8075, 2004, XP002459587 abstract compounds 1,3	1-25
A	WO 2005/069888 A (UNIV MICHIGAN [US]; WANG SHAOMENG [US]; SUM HAIYING [US]; NIKOLOVSKA-C) 4 August 2005 (2005-08-04) the whole document	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/074790

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:

Although claims 21-25 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 dependant 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:

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 an additional fees, this Authority did not invite payment of 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.:

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

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/074790

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005097791 A	20-10-2005	AR 048927 A1	14-06-2006
		AU 2005231956 A1	20-10-2005
		BR PI0509721 A	25-09-2007
		CA 2560162 A1	20-10-2005
		CN 1964970 A	16-05-2007
		EP 1735307 A1	27-12-2006
		KR 20060134200 A	27-12-2006
US 2005197403 A1	08-09-2005	NONE	
WO 2005069888 A	04-08-2005	CA 2553871 A1	04-08-2005
		CN 1933847 A	21-03-2007
		EP 1715882 A2	02-11-2006
		JP 2007523061 T	16-08-2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 09-009317- -00000-0000
Fecha: 2009-02-02 16:03:00 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASE NACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 170

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

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 ☐

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha Feb - 02-09

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

Folio 172

2020
Bogotá D.C.,

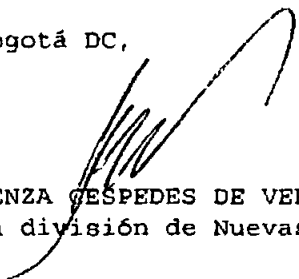
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 9317
	Solicitud internacional	PCT/US2007/074790
	Fecha inicio fase nacional	02/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	7963
	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,

31 MAR. 2009



ALIX CARMENZA GESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpall