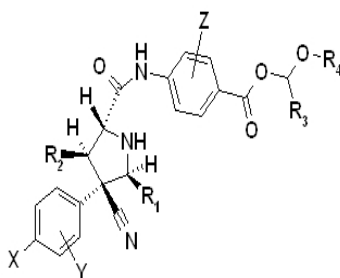


DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT



(II)

1	Título de la Invención (200 caracteres o espacios máximos)		
PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUÍDAS			
2	Datos del Solicitante / Titular		
Nombre:	F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:	Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Suiza.	Domicilio/País de constitución:	SUIZA - BASEL - BASEL
Identificación:			
☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE		☐ NIT	

Número: 160708-															
3	Solicitantes														
<table><tr><td>Apellidos - Nombres o Razón Social</td><td>Tipo</td><td colspan="2">Identificación</td></tr><tr><td>1. F. HOFFMANN- LA ROCHE AG</td><td>EE</td><td colspan="2">160708</td></tr></table>				Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación		1. F. HOFFMANN- LA ROCHE AG	EE	160708					
Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación													
1. F. HOFFMANN- LA ROCHE AG	EE	160708													
4	Datos del Inventor														
Nombre:		David Joseph BARTKOVITZ	Dirección Electrónica: notificacionespatentes@lloredacamacho.com												
Dirección:		21 Povershon Road, Nutley, New Jersey 07110, Estados Unidos de Amérca.	Domicilio/País de constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA - NEW JERSEY - NUTLEY												
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT ☐ PASAPORTE ☒ No Aplica Número: -															
5	Inventor(es)														
<table><tr><td>Apellidos - Nombres</td><td>Domicilio</td></tr><tr><td>1. BARTKOVITZ David Joseph</td><td>ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA</td></tr><tr><td>2. CHU Xin-Jie</td><td>REPUBLICA POPULAR DE CHINA</td></tr><tr><td>3. VU Binh Thanh</td><td>ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA</td></tr><tr><td>4. ZHAO Chunlin</td><td>REPUBLICA POPULAR DE CHINA</td></tr><tr><td>5. FISHLOCK Daniel</td><td>SUIZA</td></tr></table>				Apellidos - Nombres	Domicilio	1. BARTKOVITZ David Joseph	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	2. CHU Xin-Jie	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	3. VU Binh Thanh	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	4. ZHAO Chunlin	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	5. FISHLOCK Daniel	SUIZA
Apellidos - Nombres	Domicilio														
1. BARTKOVITZ David Joseph	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA														
2. CHU Xin-Jie	REPUBLICA POPULAR DE CHINA														
3. VU Binh Thanh	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA														
4. ZHAO Chunlin	REPUBLICA POPULAR DE CHINA														
5. FISHLOCK Daniel	SUIZA														

6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	NEW JERSEY	NUTLEY	21 Povershon Road, Nutley, New Jersey 07110, Estados Unidos de América.
2.	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	SHANGHAI	PUDONG	Room 601, No. 21, Lane 728 Changdao Road, Pudong District, Shanghai 200129, China.
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	NEW JERSEY	NORTH CALDWELL	1 Willow Lane, North Caldwell, New Jersey 07006, Estados Unidos de América.
4.	REPUBLICA POPULAR DE CHINA	SHANGHAI	PUDONG	590 Ruiqing Road, Zhangjiang East Campus, Pudong, Shanghai 201201, China.
5.	SUIZA	BASEL	BASEL	Klingelbergstrasse 91, CH-4056 Basel, Suiza.
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		ALICIA LLOREDA RICAURTE	Dirección Electrónica:	notificacionespatentes@lloredacamacho.com
Dirección:		Calle 72 No. 5-83 Piso 5.	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación:				

☒ CEDULA DE CIUDADANIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

53215-

Presentación de Poder

Año de Radicación

Número de Radicación

8

Datos Solicitud: PCT / WO

Número Solicitud:

PCT/EP2013/054920

Fecha Solicitud:

12/03/2013

Número Publicacion:

WO 2013/135648 A1

Fecha Publicacion:

19/09/2013

9

Declaraciones de prioridad

☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA	US	61/611,200	15/03/2012

10

Reivindicaciones

Número reivindicaciones:

20

Pago Reivindicaciones:

No

11

Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

- ☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
☐ Universidades públicas o privadas
☐ Entidades sin ánimo de lucro

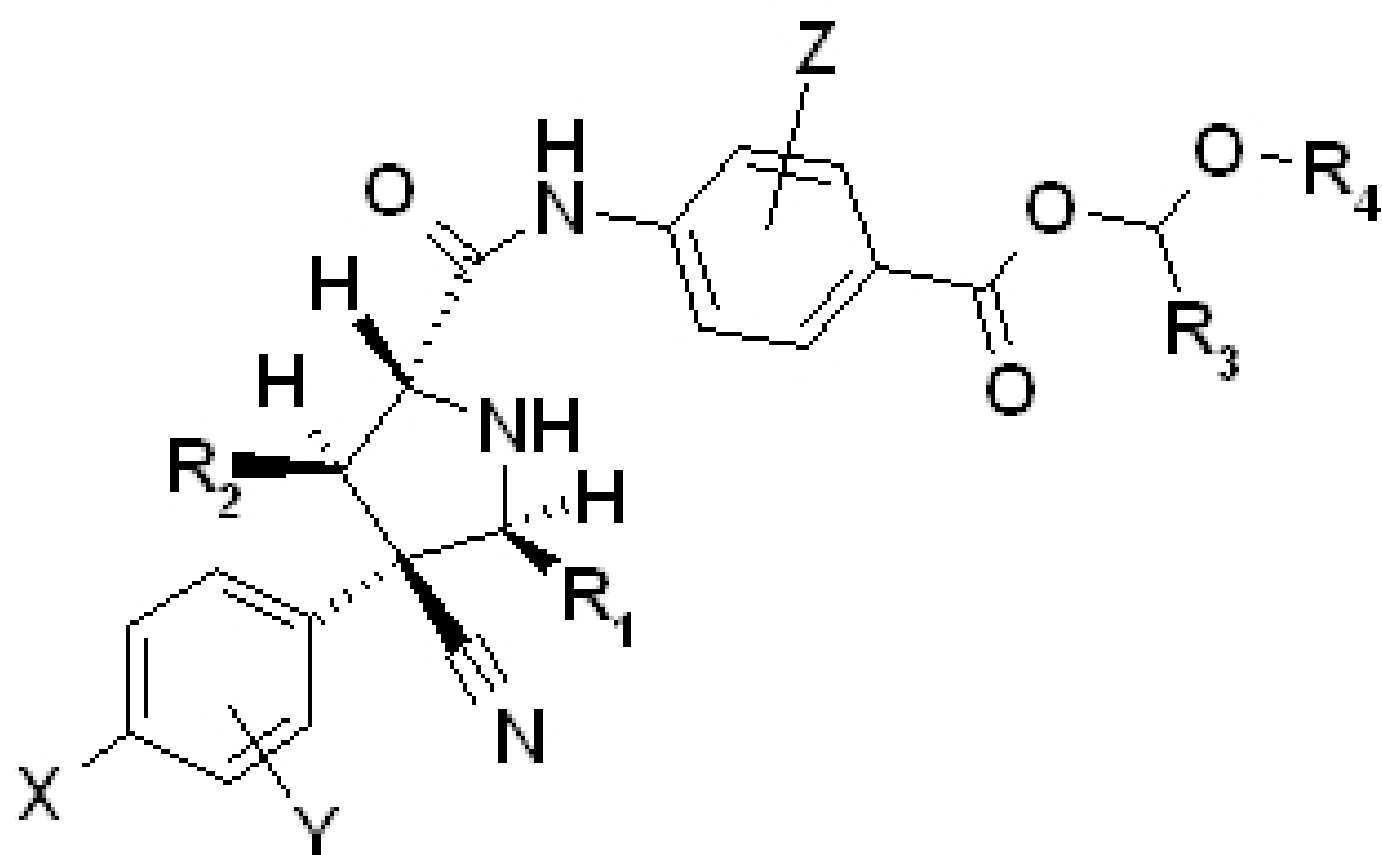
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12

Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
☒ Descripción
☐ Dibujos y/o Figuras
☒ Resumen
☐ Certificado Depósito Material Biológico
☐ Uso de Conocimiento tradicional

- ☐ Listado de secuencias
- ☒ Artes finales 12 x 12 cm
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos



(I)

PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUÍDAS

Antecedentes de la invención

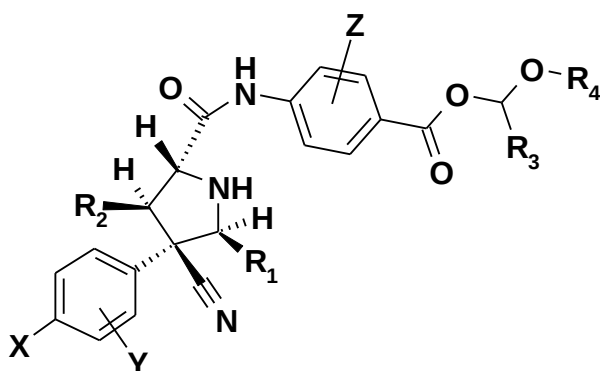
La p53 es una proteína supresora tumoral que desempeña un papel central en la protección contra el desarrollo del cáncer. Preserva la integridad celular y previene la propagación de clones dañados de forma irreparable de las células mediante la inducción del paro del crecimiento o apoptosis. A nivel celular, la p53 es un factor de transcripción que puede activar un panel de genes implicados en la regulación del ciclo celular y de la apoptosis. La p53 es un potente inhibidor del ciclo celular, que está estrechamente regulado por el MDM2 a nivel celular. El MDM2 y la p53 forman un bucle de control de realimentación. El MDM2 puede fijar la p53 e inhibir su capacidad de transactivar los genes regulados por la p53. Además, el MDM2 media en la degradación de la p53 dependiente de la ubiquitina. La p53 puede activar la expresión de los genes MDM2, incrementando de este modo el nivel celular del MDM2. El bucle de control de realimentación asegura que tanto el MDM2 y como la p53 se mantengan en un nivel bajo en las células de proliferación normal. El MDM2 es además un cofactor del E2F, que desempeña un papel central en la regulación del ciclo celular.

La proporción entre MDM2 y p53 (E2F) se desregula en muchos tipos de cáncer. Los defectos moleculares que aparecen a menudo en el lugar p16INK4/p19ARF, por ejemplo, se ha puesto de manifiesto que afectan la degradación de la proteína MDM2. La inhibición de la interacción MDM2-p53 en las células tumorales con el tipo salvaje de p53 debería conducir a la acumulación de la p53, interrupción del ciclo celular y/o apoptosis. Por lo tanto, los antagonistas del MDM2 pueden brindar una nueva estrategia para la terapia del cáncer en forma de agentes individuales o en combinación con un amplio espectro de otras terapias antitumorales. La viabilidad de esta estrategia se ha puesto de manifiesto en el uso de diferentes herramientas macromoleculares para inhibir la interacción de MDM2-p53 (p.ej. anticuerpos, oligonucleótidos antisentido, péptidos). El MDM2 fija además el E2F a través de una región de fijación conservada en forma de p53 y activa la transcripción dependiente de E2F de la ciclina A, lo cual sugiere que los antagonistas de MDM2 pueden tener efectos en las células mutantes de la p53.

En los documentos WO 2010/031713 y WO 2011/098398 se describen compuestos que son inhibidores de la interacción MDM2p53, que se denominan a menudo “compuestos originales”.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a derivados de pirrolidina-2-carboxamida de la fórmula (I), que actúan como antagonistas de las interacciones MDM2 y por consiguiente son útiles como agentes anticancerosos potentes y selectivos. Los compuestos presentes se ajustan a la fórmula general:

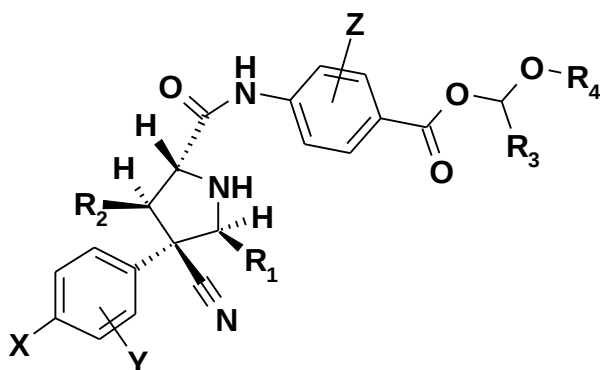


(I)

en la que X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados aquí definidos, y a los enantiómeros y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Descripción detallada de la invención

En una forma de ejecución se proporcionan compuestos de la fórmula



(I)

en la que:

X se elige entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo y metoxi,

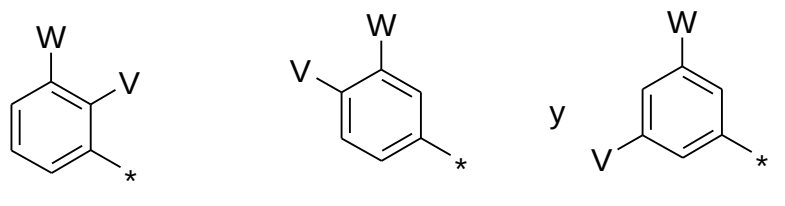
Y es de uno a cuatro restos elegidos con independencia entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior, alquenilo inferior, cicloalquenilo, alquinilo inferior,

Z es alcoxi inferior,

R₁ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroa-

rilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido,

R₂ es un fenilo sustituido elegido entre:

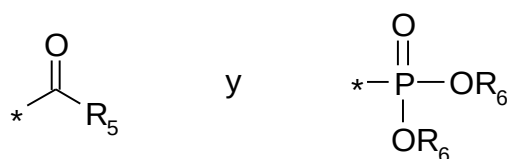


W es F, Cl o Br,

V es H o F,

R₃ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido,

R₄ se elige entre el grupo formado por:



R₅ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, aminoácidos naturales y no naturales, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-OCH}_3$, $-(\text{NCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $-(\text{NCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-OCH}_3$ y $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-OP(O)(OR}_6)_2$, en los que n es un número de 3 a 45,

R₆ es hidrógeno o bencilo; o

una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra forma de ejecución se proporcionan compuestos de la fórmula I, en la que:

X se elige entre H, F y Cl,

Y se elige entre H, F y Cl,

R₁ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido,

R₃ es hidrógeno o alquilo inferior,

R₅ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, aminoácidos naturales y no naturales, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-OCH}_3$, $-(\text{NCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-OH}$, $-(\text{NCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-OCH}_3$, $-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{-OP(O)(OR}_6)_2$, en los que n es un

número de 3 a 45 y

R₆ es hidrógeno; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra forma de ejecución se proporcionan compuestos de la fórmula (I), en la que:

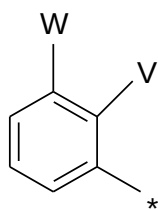
X se elige entre H, F y Cl;

Y se elige entre H, F y Cl;

Z es alcoxi C1-6;

R₁ es alquilo C1-6;

R₂ es



, en el que

W es F, Cl o Br;

V es H o F;

R₃ es hidrógeno o alquilo C1-6;

R₄ es -C(O)-R₅; en el que

R₅ se elige entre el grupo formado por -(OCH₂CH₂)_n-OH; -(OCH₂CH₂)_n-

OCH₃; y -(OCH₂CH₂)_n-OP(O)(OR₆)₂, en los que n es un número de 3 a 60, y

R₆ es hidrógeno; o

una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra forma de ejecución más específica, n es un número de 3 a 55, con mayor preferencia n es un número de 3 a 45.

En otra forma de ejecución adicional se proporcionan compuestos elegidos entre:

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-

(etil(isopropil)carbamoiloxi)etilo,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de di-tert-butoxi-fosforiloximetilo,

4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-[bis-(2-metoxi-etil)-carbamoiloxi]-etilo,

4-metil-piperazina-1-carboxilato de 1-(4-{[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-acetoxietilo,

Rac-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(isobutiriloxi)etilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de acetoximetilo, 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(ciclohexiloxicarboniloxi)etilo,

Rac-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(isopropoxicarboniloxi)etilo,

morfolina-4-carboxilato de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etilo,

morfolina-4-carboxilato de (R)-1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo,

morfolina-4-carboxilato de (S)-1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo,

Rac-4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etil) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo,

diclorhidrato del piperazina-1-carboxilato de 1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo,

Rac-1,1-dioxo-tiomorfolina-4-carboxilato de 1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetilcarbamoiloxi)-etilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoiloxi)-etilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoiloxi)-etilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxicarboniloxi}-etilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-etilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-[2-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxicarboniloxi]-etilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 21-oxo-2,5,8,11,14,17,20,22-octaoxatetra-cosan-23-ilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetilcarbamoiloxi)-etilo,

ácido 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)carbonilamino)acético,

ácido (S)-2-[1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoiloxi)-etoxi-carbonilamino]-pentanodioico,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-((S)-1-carboxi-etil-carbamoiloxi)-etilo,

ácido 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)-carbonilamino)-acético,

2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-pentanodioato de (S)-dibencilo,

ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)-metoxi)carbonilamino)-pentanodioico,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 15-metil-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaoxa-hexadecan-14-ilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-metilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-metilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxa-triacontan-29-ilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 24-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaixa-heptacosan-26-ilo,

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico,

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico,

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico,

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico,

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico,

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoico,

ácido (S)-2-(((4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-propanoico,

dibencil-4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxycarboniloximetilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxycarboniloximetilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de fosfonooximetilo;

compuesto con ácido trifluoracético,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-iloxi)carboniloxi)etilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-[(2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-4,5-dihidroxi-tetrahydro-furan-3-iloxycarboniloxi]-etilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-dibencil-oxifosforiloxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxycarboniloxi)-etilo y

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-fosfono-oxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxycarboniloxi)-etilo.

En otra forma de ejecución se proporciona el compuesto ácido 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)carbonilamino)acético.

En otra forma de ejecución se proporciona el compuesto ácido 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)-carbonilamino)-acético.

En otra forma de ejecución se proporciona el compuesto 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo.

En otra forma de ejecución se proporciona el compuesto 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2000).

En otra forma de ejecución se proporciona el compuesto 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2200)

En otra forma de ejecución se proporciona el compuesto 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-metilo (mPEG, P.M. promedio ~2000).

En otra forma de ejecución se proporciona el compuesto 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo.

En otra forma de ejecución se proporciona el compuesto 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxa-triacontan-29-ilo.

En otra forma de ejecución se proporciona el compuesto 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-[(2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-4,5-dihidroxi-tetrahidro-furan-3-il-oxicarboniloxi]-etilo.

En otra forma de ejecución se proporciona el compuesto 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-dibencil-oxifosforiloxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-etilo.

En otra forma de ejecución se proporciona el compuesto 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-fosfono-oxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-etilo.

En la descripción, cuando se indique, los diversos grupos pueden estar sustituidos por 1-5 o, con preferencia, 1-3 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, dioxo-alquilenilo inferior (formando p.ej. un resto benzodioxilo), halógeno, hidroxilo, CN, CF₃, NH₂, N(H, alquilo inferior), N(alquilo inferior)₂, aminocarbonilo, carboxilo, NO₂, alcoxi inferior, tio-alcoxi inferior, alquilsufonilo inferior, aminosulfonilo, (alquilo inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-carboniloxi, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquilo inferior)-

carbonil-NH, fluor-alquilo inferior, fluor-alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonil-alcoxi inferior, carboxi-alcoxi inferior, carbamoil-alcoxi inferior, hidroxialcoxi inferior, NH₂-alcoxi inferior, N(H, alquilo inferior)-alcoxi inferior, N(alquilo inferior)₂-alcoxi inferior, (alquilo inferior)-1-oxiranil-(alcoxi inferior)-alquilo inferior, 2-oxo-pirrolidin-1-ilo, (1,1-dioxo)-2-isotiazolidina, 3-(alquilo inferior)-sulfinilo, un anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un anillo arilo sustituido o sin sustituir, un anillo heteroarilo sustituido o sin sustituir, (trifluor-alquilo inferior)-sulfonilamino-arilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonilo, (alquilo inferior)-sulfonilaminocarbonil-arilo, hidroxicarbamoil-fenilo, benciloxi-alcoxi inferior, (amino mono- o di-sustituido por alquilo inferior)-sulfinilo y alquilo inferior que puede estar opcionalmente sustituido por halógeno, hidroxialcoxi inferior, NH₂, N(H, alquilo inferior) o N(alquilo inferior)₂. Los sustituyentes preferidos de los anillos cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclo son halógeno, alcoxi inferior, alquilo inferior, hidroxicarbonilo, carboxi, carboxi-alcoxi inferior, oxo y CN. Los sustituyentes preferidos del alquilo son alcoxi y N(alquilo inferior)₂.

El término “mPEG” se emplea aquí para indicar un metoxipolietilenglicol, que es un producto comercial (p.ej. de Sigma-Aldrich o de ID Biochem (Corea)). La distribución de pesos moleculares del mPEG puede variar en función del fabricante y/o de la partida (lote). En una forma de ejecución de la presente invención, el mPEG tiene un peso molecular promedio (MW) de aprox. 1500 Da a 3000 Da. En otra forma de ejecución de la presente invención, el mPEG tiene un P.M. promedio de aprox. 2000 Da a 2200 Da. El P.M. promedio se determina por la espectrometría de masas MALDI-TOF.

El término “alquilo” indica restos hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, incluidos los restos que tienen de 1 a 7 átomos de carbono. En ciertas formas de ejecución, los sustituyentes alquilo pueden ser sustituyentes alquilo inferior. El término “alquilo inferior” indica restos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y en ciertas formas de ejecución de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de restos alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo y s-pentilo.

Tal como se emplea aquí, “cicloalquilo” indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que consta solamente de átomos de carbono, dichos anillos son saturados, y el término “cicloalqueno” indica cualquier sistema monocíclico o policíclico estable, que consta solamente de átomos de carbono, pero por lo menos uno de los anillos está parcialmente insaturado. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, adamantilo, ciclooctilo, bicicloalquilo, incluidos los biciclooctanos tales como el [2.2.2]biciclooctano o [3.3.0]biciclooctano, los biciclodecanos tales como el [4.3.0]biciclodecano y los bicicloheptanos tales como el [4.4.0]bicicloheptano (de-

calina) o los compuestos espiro. Los ejemplos de cicloalquenilo incluyen, pero no se limitan a: ciclopentenilo o ciclohexenilo.

El término “alquenilo” tal como se emplea aquí indica un resto hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un doble enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4. Los ejemplos de tales restos “alquenilo” son el vinilo (etenilo), alilo, isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo y 5-hexenilo.

El término “alquinilo” se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo alifático insaturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene un triple enlace y tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4. Los ejemplos de tales restos “alquinilo” son el etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo y 5-hexinilo.

El término “halógeno” empleado en las definiciones indica flúor, cloro, bromo o yodo, con preferencia flúor y cloro.

“Arilo” indica un resto hidrocarburo carbocíclico aromático monovalente, monocíclico o bicíclico, con preferencia un sistema de anillo aromático de 6-10 eslabones. Los restos arilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: fenilo, naftilo, tolilo y xililo. Si el grupo arilo es bicíclico, entonces un grupo preferido es el 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-iso-indol-5-ilo.

“Heteroarilo” significa un sistema de anillo aromático heterocíclico que contiene como máximo dos anillos. Los restos heteroarilo preferidos incluyen, pero no se limitan a: tienilo, furilo, indolilo, pirrolilo, piridinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, quinolinilo, pirimidinilo, imidazol, triazolilo sustituido o sin sustituir y tetrazolilo sustituido o sin sustituir.

En el caso de que el arilo o heteroarilo sean bicíclicos, se entiende que uno anillo puede ser arilo y el otro heteroarilo, pudiendo ambos estar sustituidos o sin sustituir.

“Heterociclo” o “anillo heterocíclico” significa un resto hidrocarburo no aromático, mono- o bicíclico, de 5 a 8 eslabones, sustituido o sin sustituir, en el que de 1 a 3 átomos de carbono se han reemplazado por un heteroátomo elegido entre átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos incluyen al pirrolidin-2-ilo; pirrolidin-3-ilo; piperidinilo; morfolin-4-ilo; y similares, que, a su vez, pueden estar sustituidos. “Heteroátomo” significa un átomo elegido entre N, O y S.

“Alcoxi, alcoxilo o alcoxi inferior” indican cualquiera de los anteriores restos alquilo inferior unidos a un átomo de oxígeno. Los restos alcoxi inferior típicos inclu-

yen al metoxi, etoxi, isopropoxi o propoxi, butiloxi y similares. Están también incluidos dentro del significado de alcoxi las cadenas laterales alcoxi múltiples, p.ej. etoxi-etoxi, metoxi-etoxi, metoxi-etoxi-etoxi y similares y las cadenas laterales alcoxi sustituidas, p.ej., dimetilamino-etoxi, dietilamino-etoxi, dimetoxi-fosforil-metoxi y similares.

“Farmacéuticamente aceptable”, por ejemplo vehículo, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable, significa que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto, al que se administra un compuesto particular.

“Sal farmacéuticamente aceptable” indica las sales convencionales de adición de ácido o de adición de base, que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la presente invención y se han formado con los ácidos orgánicos o inorgánicos o las bases orgánicas o inorgánicas adecuados y no tóxicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen a las derivadas de ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfámico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico y las derivadas de ácidos orgánicos, tales como el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, el ácido metanosulfónico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido cítrico, el ácido málico, el ácido láctico, el ácido fumárico, el ácido trifluoracético y similares. Los ejemplos de sales de adición de base incluyen a las derivadas de hidróxidos amónico, potásico, sódico y amónico cuaternario, por ejemplo el hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, un fármaco) para formar una sal es una técnica que los químicos farmacéuticos conocen perfectamente y aplican cuando desean obtener compuestos con una mejor estabilidad física y química, mejor carácter higroscópico, mejor fluidez y solubilidad; véase p.ej., Ansel y col., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (6ª ed., 1995) en las pp. 196 y 1456-1457.

Los compuestos de la fórmula I así como sus sales tienen por lo menos un átomo de carbono asimétrico y pueden estar presentes en forma de mezclas racémicas o de estereoisómeros diferentes. Los diversos isómeros pueden aislarse por métodos separativos ya conocidos, p.ej. por cromatografía.

Los compuestos aquí descritos y representados mediante la fórmula I pueden presentar tautomería o isomería estructural. Se pretende que la invención abarque a todas las formas tautómeras o isómeras estructurales de estos compuestos y a las mezclas de tales formas y no está limitada a una cualquiera de las formas tautómeras o isómeras estructurales representadas en la fórmula anterior.

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento o control de los trastornos proliferativos celulares, en particular para trastornos oncológicos. Estos compuestos y las formulaciones que contienen tales compuestos pueden ser útiles para el tratamiento o control de tumores sólidos, por ejemplo tumores

de mama, colon, pulmón y próstata o sarcoma. Los compuestos pueden ser también útiles para el tratamiento de ciertos tumores no sólidos, por ejemplo la leucemia y los linfomas.

Por consiguiente, en otra forma de ejecución de la presente invención se proporcionan composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de la fórmula I junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de ejecución adicional, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) para el uso de medicamentos.

En otra forma de ejecución adicional, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) para el uso de medicamentos destinados al tratamiento del cáncer, en particular de tumores sólidos, más en particular tumores de mama, colon, pulmón y próstata o sarcoma.

En otra forma de ejecución adicional, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) para el uso de medicamentos destinados al tratamiento de ciertos tumores no sólidos, por ejemplo la leucemia y los linfomas, en particular la leucemia mieloide aguda (AML).

En otra forma de ejecución adicional, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de la fórmula (I) para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento del cáncer, más en particular de tumores sólidos, por ejemplo tumores de mama, de colon, de pulmón y de próstata o de sarcoma; o como alternativa destinados al tratamiento de ciertos tumores no sólidos, por ejemplo la leucemia y los linfomas, en particular destinados al tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML).

Una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la presente invención indica una cantidad de compuesto que es efectiva para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad o prolongar la supervivencia del sujeto que está siendo tratado. La determinación de las cantidades terapéuticamente efectivas incumbe a los expertos.

La cantidad o dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con esta invención puede variar dentro de amplios límites y puede determinarse de una manera conocida en la técnica. Tales dosis serán ajustadas a los requerimientos individuales en cada caso en particular incluyendo el o los compuestos específicos a administrar, la vía de administración, la enfermedad a tratar, además del paciente a tratar. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a un adulto de un peso aproximado de 70 kg, puede ser apropiada una dosis diaria entre 10 mg y 10.000 mg, preferiblemente entre 200 mg y 1.000 mg, aunque el límite superior puede rebasarse, si se considera indicado. La dosis diaria puede administrarse como

dosis única o dividirse en dosis menores y, en caso de administración parenteral, puede darse en forma de infusión continua.

Las formulaciones de la presente invención incluyen a las que son idóneas para la administración oral, nasal, tópica (incluidas la bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse de modo conveniente en una forma de dosificación unitaria y pueden fabricarse por métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo, que puede combinarse con un material vehículo/excipientes para producir una forma de dosificación unitaria, puede variar en función del hospedante a tratar así como del modo concreto de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material vehículo para producir una forma de dosificación unitaria será en general aquella que cantidad de un compuesto de la fórmula I que produzca el efecto terapéutico. En general, aparte del uno por ciento, esta cantidad se situará entre el 1 por ciento y el noventa y cinco por ciento de ingrediente activo, con preferencia entre el 5 por ciento al 70 por ciento, con preferencia especial entre el 10 por ciento y el 30 por ciento.

Los métodos para fabricar estas formulaciones o composiciones incluyen la puesta en contacto y asociación de un compuesto de la presente invención y un vehículo y, opcionalmente uno o más ingredientes adicionales. En general, las formulaciones se fabrican por asociación uniforme e íntima de un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos, o con vehículos sólidos finamente divididos, o con ambos, después, si fuera necesario, por moldeo del producto.

En otra forma de ejecución se proporcionan composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen los compuestos de la invención y un vehículo, diluyente o excipientes terapéuticamente inerte, así como métodos de empleo de los compuestos de la invención para fabricar dichas composiciones y medicamentos. En un ejemplo, los compuestos de la fórmula I puede formularse mezclando a temperatura ambiente y un pH apropiado y con el grado de pureza deseado, con vehículos fisiológicamente aceptables, es decir, vehículos que no son tóxicos para los receptores en las dosis y concentraciones empleadas en la forma de administración galénica. El pH de la formulación dependerá sobre todo del empleo particular y de la concentración del compuesto, pero se situará con preferencia entre 3 y 8. En un ejemplo, se formula un compuesto de la fórmula I en un tampón acetato, de pH 5. En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula I son estériles. El compuesto puede almacenarse por ejemplo en forma de composición sólida o amorfa, en forma de formulación liofilizada o en forma de solución acuosa.

Las composiciones se formulan, dosifican y administran de un modo consistente con las buenas prácticas médicas. Los factores a tomar en consideración en

este contexto incluyen el trastorno concreto que se pretende tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado patológico (clínico) del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de entrega (actuación) del fármaco, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos prácticos ya conocen. La “cantidad eficaz” del compuesto a administrar estará gobernada por dichas consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la interacción de la MDM2 con la p53. Dicha cantidad puede ser por ejemplo inferior a la cantidad que se considera tóxica para las células normales o para el mamífero en su conjunto.

Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier medio o vía apropiados, incluidas las administraciones oral, tópica (incluida la bucal y la sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, la administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal y la subcutánea.

Los compuestos de la presente invención son especialmente útiles cuando se dosifican por vía parenteral o por infusión, debido a su solubilidad superior y a su vida media útil más prolongada en el plasma, si se comparan con sus compuestos originales no esterificados/no amídicos. Además, los compuestos de la presente invención poseen una no variabilidad superior frente al PK si se comparan con sus compuestos originales.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma galénica apropiada, p.ej. tableta, polvo, cápsula, solución, dispersión, suspensión, jarabe, pulverizador, supositorio, gel, emulsión, emplasto, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales de las preparaciones farmacéuticas, p.ej., diluyentes, vehículos, modificadores de pH, edulcorantes, agentes hinchantes y otros ingredientes activos.

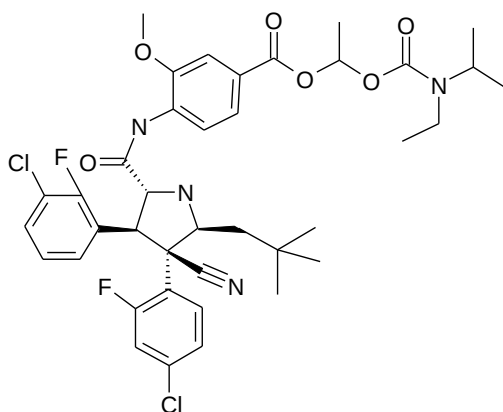
Una formulación tópica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los expertos ya conocen los vehículos y excipientes apropiados, que se han descrito con detalle p.ej. en Ansel, Howard C. y col., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R. y col., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones pueden incluir también uno o varios tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes (glidants), auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, agen-

explícitamente otra cosa, el peso molecular (PM) promedio se determina por espectrometría de masas MALDI-TOF y se expresa en daltones (Da).

Ejemplos

Ejemplo 1

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(etil(isopropil)carbamoiloxi)etilo



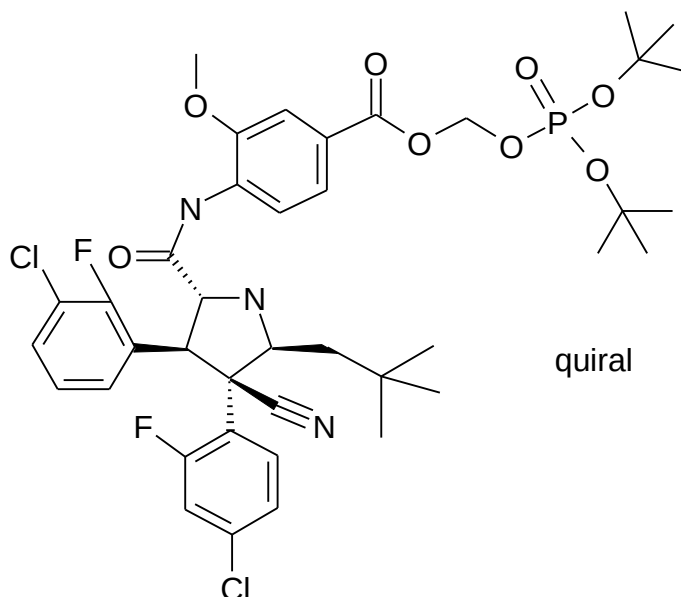
P.M. = 773,71, $C_{39}H_{44}Cl_2F_2N_4O_6$

A una solución enfriada del 2-propanol (1,57 g, 2 ml, 26,1 mmoles) y la N,N-diisopropiletilamina (6,75 g, 9,13 ml, 52,3 mmoles) en cloruro de metileno (15 ml) se le añade lentamente a 0°C el carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo (Aldrich, 4,11 g, 28,7 mmoles). Después de la adición se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla a sequedad y se emplea el material en bruto, que contiene aproximadamente un 50% del etil-isopropil-carbamato de 1-cloro-etilo, en el paso siguiente sin más purificación.

A una solución del ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (obtenido del modo descrito en US-2010 0152190-A1, 150 mg, 0,243 mmoles) en dimetilformamida (6 ml) se le añade el carbonato de cesio (243 mg, 0,746 mmoles). Después de agitar durante unos minutos, se añade una solución recién preparada del anterior etil-isopropil-carbamato de 1-cloro-etilo (190 mg, 0,491 mmoles) en dimetilformamida seca (1 ml) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye esta mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera y se concentra a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía (hexano/acetato de etilo, de 90/10 a 10/90), obteniéndose el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(etil(isopropil)carbamoiloxi)etilo en forma de sólido blanco (102 mg, rendimiento = 54%). CL-EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{39}H_{45}Cl_2F_2N_4O_6$ $[(M+H)^+]$: 773, hallado: 773.

Ejemplo 2

4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de di-tert-butoxi-fosforiloximetilo



P.M. = 838,72, $C_{40}H_{48}Cl_2F_2N_3O_8P$

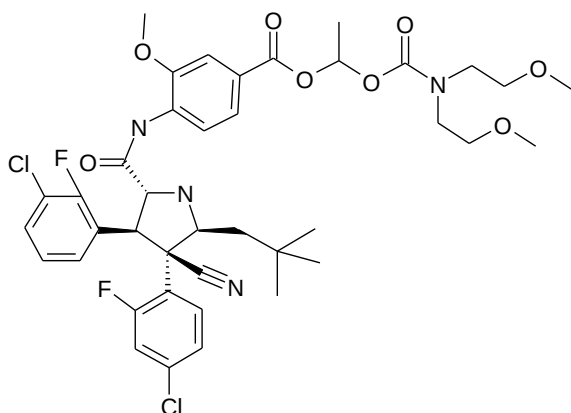
A una solución del di-tert-butilfosfato potásico (2,45 g, 9,51 mmoles), el bicarbonato sódico (3,19 g, 38,0 mmoles) y el hidrogeno-sulfato de tetrabutilamonio (340,2 mg, 0,972 mmoles) en agua (80 ml) se le añade el cloruro de metileno (50 ml). Se enfría la mezcla a 0°C y se agita vigorosamente en atmósfera de argón durante 10 min. Se añade lentamente el clorosulfato de clorometilo (1,92 g, 1,2 ml, 11,6 mmoles) en cloruro de metileno (30 ml) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se separa la fase orgánica, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra, obteniéndose el clorometil-fosfato de di-tert-butilo en forma de aceite incoloro (1,46 g, rendimiento = 59%).

A una solución del ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (obtenido del modo descrito en US-2010 0152190-A1, 200,0 mg, 0,324 mmoles) en dimetilformamida (8 ml) se le añade el carbonato de cesio (529 mg, 1,62 mmoles). Se agita la mezcla durante ~20 min y se le añade el clorometil-fosfato de di-tert-butilo (TCI, 236 mg, 0,9912 mmoles) en dimetilformamida (1 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante 3 h, después se reparte entre acetato de etilo y agua, se lava con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 85/15 a 5/95), obteniéndose el 4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de di-tert-butoxi-fosforiloximetilo quiral en forma

de sólido blanco (192 mg, rendimiento = 70%). CL-EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{40}H_{49}Cl_2F_2N_3O_8P$ $[(M+H)^+]$: 838, hallado: 838.

Ejemplo 3

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-[bis-(2-metoxi-etil)-carbamoiloxi]-etilo



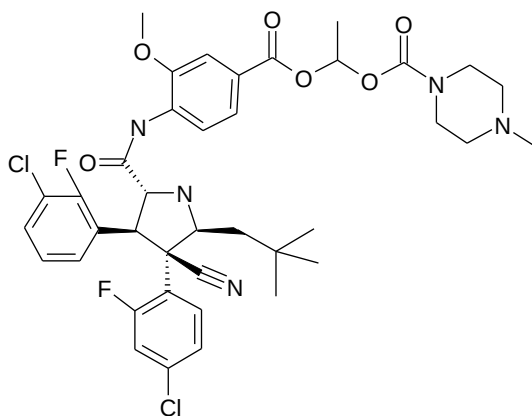
P.M. = 819,74, $C_{40}H_{46}Cl_2F_2N_4O_8$

A una solución enfriada de la bis(2-metoxietil)amina (1,94 g, 14,5 mmoles, Aldrich) y la piridina (1,26 g, 1,29 ml, 15,9 mmoles) en cloruro de metileno (18 ml) se le añade lentamente a $-78^\circ C$ durante ~15 min el carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo (1,98 g, 1,5 ml, 13,8 mmoles, Aldrich). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a $-78^\circ C$ durante 3 h, formándose un precipitado blanco. Se filtra esta mezcla reaccionante fría para separar el sólido y se concentra el líquido filtrado a sequedad, formándose el bis(2-metoxi-etil)carbamato de 1-cloroetilo en bruto que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

A una solución del ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (US 2010 0152190-A1, 200 mg, 0,324 mmoles) en dimetilformamida (8 ml) se le añade el carbonato de cesio (846 mg, 2,6 mmoles). Después de agitar durante 10 min, se añade una solución recién preparada del anterior bis(2-metoxietil)carbamato de 1-cloroetilo (510 mg, 2,13 mmoles) en dimetilformamida (3 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se recoge esta mezcla reaccionante en acetato de etilo, se lava con agua y salmuera y se concentra a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 90/10 a 10/90), obteniéndose el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-[bis-(2-metoxi-etil)-carbamoiloxi]-etilo en forma de sólido blanco (168 mg, rendimiento = 63%). CL-EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{40}H_{47}Cl_2F_2N_4O_8$ $[(M+H)^+]$: 819, hallado: 819.

Ejemplo 4

4-metil-piperazina-1-carboxilato de 1-(4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo

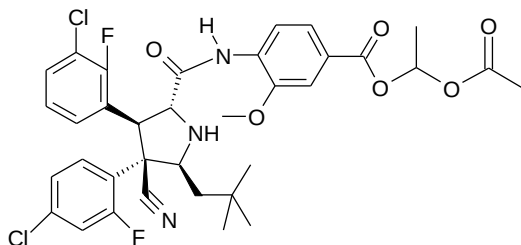


P.M. = 786,71, $C_{39}H_{43}Cl_2F_2N_5O_6$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el carbonoclorhidrato de 1-cloroetilo con la 1-metilpiperazina y la piridina en cloruro de metileno, formándose la sal clorhidrato del 4-metil-piperazina-1-carboxilato de 1-cloroetilo, que se hace reaccionar durante una noche con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neo-pentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de purificación mediante cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), el 4-metil-piperazina-1-carboxilato de 1-(4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo en forma de sólido blanco. CL-EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{39}H_{44}Cl_2F_2N_5O_6$ [(M+H) $^+$]: 786, hallado: 786.

Ejemplo 5

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de acetoxietilo



P.M. = 702,59, $C_{35}H_{35}Cl_2F_2N_3O_6$

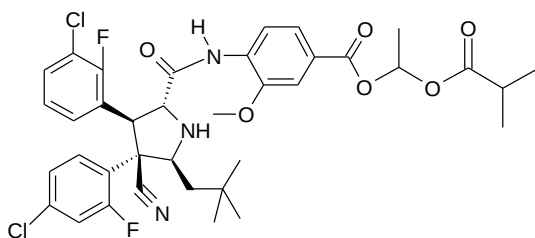
Se trata durante 20 min una mezcla del paraldehído (JT-Baker, 1,39 g, 1,4 ml, 10,5 mmoles) y el yoduro sódico (5,01 g, 33,4 mmoles) en cloruro de metileno (75 ml) con cloruro de acetilo (2,21 g, 2 ml, 27,8 mmoles) en cloruro de metileno (25 ml) y se mantiene en agitación a temperatura ambiente en la oscuridad durante 18 h. Se

filtra la mezcla reaccionante y se concentra, obteniéndose el acetato de 1-yodoetilo en forma de aceite marrón.

A una mezcla del anterior acetato de 1-yodoetilo (311 mg, 1,457 mmoles) y el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (US 2010 0152190-A1, 201,7 mg, 0,327 mmoles) en dimetilformamida (6 ml) se le añade el carbonato de cesio (659 mg, 2,00 mmoles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h. Se recoge la mezcla reaccionante en acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), obteniéndose el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-acetoxi-etilo (149,4 mg, rendimiento = 65 %). EM (ES⁺) m/z calculado para el C₃₅H₃₆Cl₂F₂N₃O₆: [(M+H)⁺]: 702,19, hallado: 702,4.

Ejemplo 6

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de rac-1-(isobutiriloxi)etilo

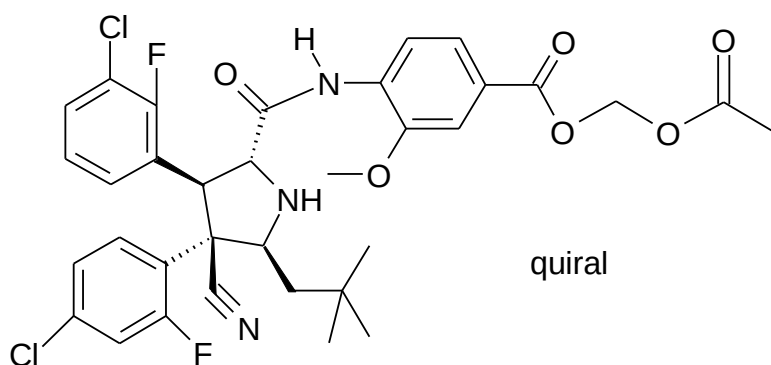


P.M. = 730,64, C₃₇H₃₉Cl₂F₂N₃O₆

De modo similar al método descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 16 h el paraldehído (JT-Baker, 1,37 g, 10,4 mmoles) con el cloruro de isobutirilo (Aldrich, 2,93 g, 27,5 mmoles) y el yoduro sódico (4,9472 g, 33,0 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml), formándose el isobutirato de 1-yodoetilo. Se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h una porción de este material (400,2 mg, 1,65 mmoles) con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (200,8 mg, 0,332 mmoles) y el carbonato de cesio (653,2 mg, 2,00 mmoles) en dimetilformamida (6 ml), obteniéndose el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(isobutiriloxi)etilo en forma de sólido blanco mate (198,8 mg, rendimiento = 83%). EM (ES⁺) m/z calculado para el C₃₇H₄₀Cl₂F₂N₃O₆: [(M+H)⁺]: 730, hallado: 730.

Ejemplo 7

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de acetoximetilo



quiral

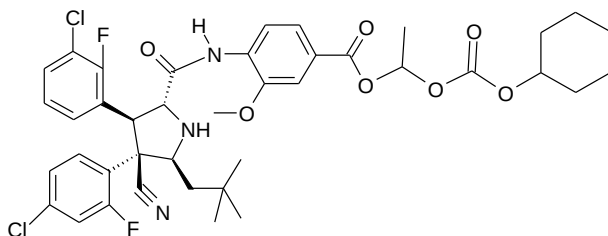
P.M. = 688,56, $C_{34}H_{33}Cl_2F_2N_3O_6$

Se trata una mezcla del 1,3,5-trioxano (Aldrich, 970,8 mg, 10,8 mmoles) y el yoduro sódico (5,12 g, 34,2 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) con cloruro de acetilo (2,26 g, 2,1 ml, 28,5 mmoles) y se agita a temperatura ambiente en la oscuridad durante 16 h. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra, obteniéndose el acetato de yodometilo en bruto, en forma de aceite marrón.

Se añade una porción de este acetato de yodometilo (661 mg, 3,31 mmoles) a una suspensión del ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quirale (200,1 mg, 0,325 mmoles) y el carbonato de cesio (964,4 mg, 2,93 mmoles) en dimetilformamida (8 ml) y se agita la mezcla reaccionante en la oscuridad durante una noche. Se recoge en acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 10/90), obteniéndose el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de acetoximetilo quirale en forma de sólido blanco (42,8 mg, rendimiento = 19%). EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{34}H_{34}Cl_2F_2N_3O_6$ [(M+H) $^+$]: 688, hallado: 688.

Ejemplo 8

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(ciclohexiloxycarboniloxi)etilo

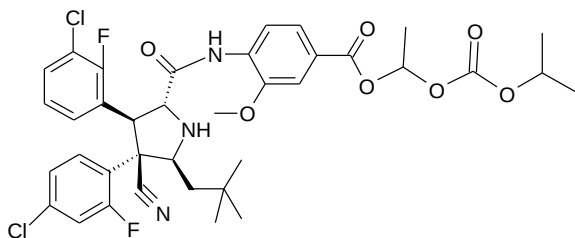


P.M. = 786,71, $C_{40}H_{43}Cl_2F_2N_3O_7$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood Products, 1,99 g, 1,5 ml, 13,9 mmoles) con el ciclohexanol (Alfa Aesar, 1,33 g, 1,4 ml, 13,3 mmoles) y la piridina (1,27 g, 1,3 ml, 16,1 mmoles) en cloruro de metileno (11 ml), formándose el ciclohexil-carbonato de 1-cloroetilo. Se hace reaccionar durante una noche una porción del ciclohexil-carbonato de 1-cloroetilo (253 mg, 1,22 mmoles) con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (150,3 mg, 0,244 mmoles) en presencia del carbonato de cesio (487,4 mg, 1,5 mmoles) en dimetilformamida (5 ml), obteniéndose, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(ciclohexil-oxicarbonil-oxi)etilo (135,4 mg, rendimiento = 70%). EM (ES⁺) m/z calculado para el C₄₀H₄₄Cl₂F₂N₃O₇ : [(M+H)⁺]: 786, hallado: 786.

Ejemplo 9

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de rac-1-(isopropoxycarboniloxi)etilo

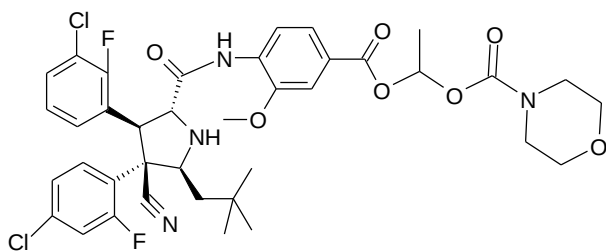


P.M. = 746,64, C₃₇H₃₉Cl₂F₂N₃O₇

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h el cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood Products, 1,99 g, 1,5 ml, 13,9 mmoles) con el 2-propanol (785 mg, 1 ml, 13,0 mmoles) y la piridina (1,27 g, 1,3 ml, 16,1 mmoles) en cloruro de metileno (11 ml), formándose el isopropil-carbonato de 1-cloro-etilo. Se hace reaccionar durante una noche una porción del isopropil-carbonato de 1-cloroetilo (221,6 mg, 1,33 mmoles) con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (150,3 mg, 244 μmoles) en presencia del carbonato de cesio (478 mg, 1,47 mmoles) en dimetilformamida (5 ml), obteniéndose, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(isopropoxi-carboniloxi)-etilo (134,4 mg, rendimiento = 73%). EM (ES⁺) m/z calculado para el C₃₇H₄₀Cl₂F₂N₃O₇: [(M+H)⁺]: 746, hallado: 746.

Ejemplo 10

morfolina-4-carboxilato de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neo-pentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etilo

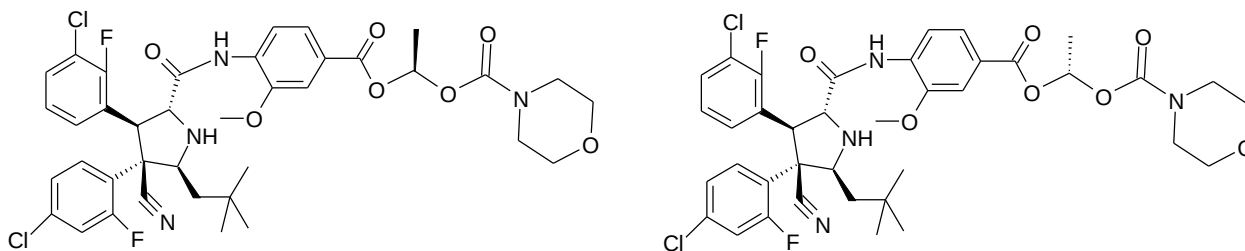


P.M. = 773,67, $C_{38}H_{40}Cl_2F_2N_4O_7$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a temperatura ambiente durante una noche el cloroformiato de 1-cloroetilo (2,64 g, 2 ml, 18,5 mmoles) con la morfolina (1,69 g, 1,7 ml, 19,4 mmoles) y la piridina (1,68 g, 1,72 ml, 21,2 mmoles) en cloruro de metileno (25 ml), formándose el producto en bruto, el morfolina-4-carboxilato de 1-cloroetilo. Se hace reaccionar durante una noche una porción del morfolina-4-carboxilato de 1-cloroetilo (670,1 mg, 3,46 mmoles) con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neo-pentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (200,5 mg, 0,325 mmoles) en presencia del carbonato de cesio (1,094 g, 3,36 mmoles) en dimetilformamida (7 ml), obteniéndose el morfolina-4-carboxilato de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neo-pentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etilo en forma de sólido blanco mate (186,5 mg, rendimiento = 74 %). EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{38}H_{41}Cl_2F_2N_4O_7$: $[(M+H)^+]$: 773, hallado: 773.

Ejemplo 11

morfolina-4-carboxilato de (R)-1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo y morfolina-4-carboxilato de (S)-1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo

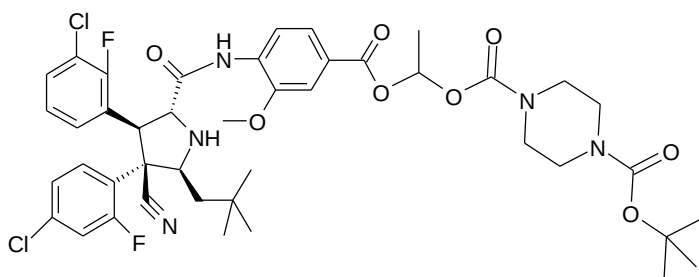


P.M. = 773,67, $C_{38}H_{40}Cl_2F_2N_4O_7$

Se obtienen los compuestos epigrafiados por separación mediante cromatografía de fluidos supercrítica de una mezcla de diastereómeros del morfina-4-carboxilato de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etilo (ejemplo 10). EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{38}H_{41}Cl_2F_2N_4O_7$: $[(M+H)^+]$: 773, hallado: 773.

Ejemplo 12

4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etil)piperazina-1,4-dicarboxilato de rac-1-tert-butilo

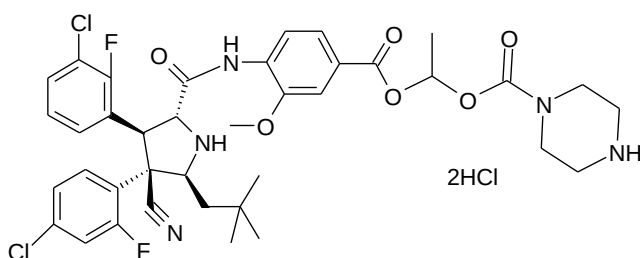


P.M. = 872,8, $C_{34}H_{36}Cl_2F_2N_4O_4$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a $-78^\circ C$ durante 1 h el cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood, 1,46 g, 1,1 ml, 10,2 mmoles) con la 1-Boc-piperazina (Alfa Aesar, 1,5756 g, 8,37 mmoles) y la piridina (870 mg, 0,89 ml, 11,0 mmoles) en cloruro de metileno (10 ml) y a temperatura ambiente durante una noche, formándose el piperazina-1,4-dicarboxilato de tert-butilo y 1-cloro-etilo. Se hace reaccionar durante una noche una porción del piperazina-1,4-dicarboxilato de tert-butilo y 1-cloro-etilo (682 mg, 1,67 mmoles) con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (201,4 mg, 0,327 mmoles) en presencia del carbonato de cesio (743,4 mg, 2,28 mmoles) en dimetilformamida (7 ml), formándose el 4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo en forma de sólido liofilizado de color blanco mate (259,9 mg, rendimiento = 91%). EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{34}H_{36}Cl_2F_2N_4O_4$ $[(M+H)^+]$: 872, hallado: 872.

Ejemplo 13

diclorhidrato del piperazina-1-carboxilato de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo

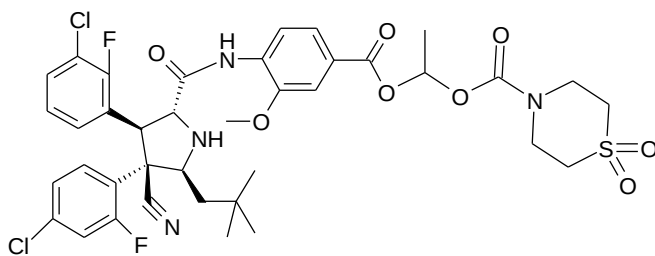


P.M. = 845,59, $C_{38}H_{41}Cl_2F_2N_5O_6 \cdot 2 HCl$

Se trata durante 5 min una solución del 4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etil)piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo (ejemplo 12, 115,3 mg, 0,132 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml) con una solución de ácido clorhídrico en 1,4 dioxano (Sigma Aldrich, 4 M, 0,33 ml, 1,32 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 90 min y se concentra, obteniéndose el diclorhidrato del piperazina-1-carboxilato de 1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo en forma de sólido blanco (119 mg, rendimiento = 100 %). EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{38}H_{42}Cl_2F_2N_5O_6$: $[(M+H)^+]$: 772, hallado: 772.

Ejemplo 14

rac-1,1-dioxo-tiomorfolina-4-carboxilato de 1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo



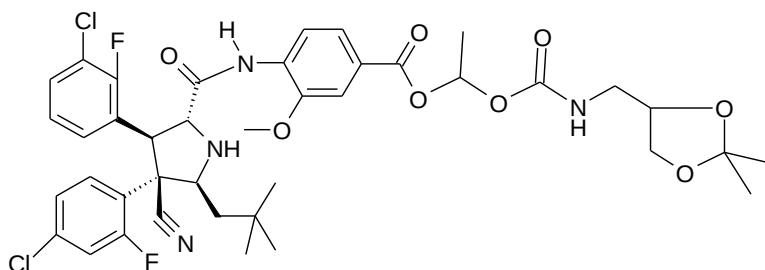
P.M. = 821,73, $C_{38}H_{40}Cl_2F_2N_4O_8S$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood, 1,32 g, 1 ml, 9,27 mmoles) con el 1,1-dióxido de la tiomorfolina (1,1638 g, 8,61 mmoles) y la piridina (783 mg, 801 μ l, 9,9 mmoles) en cloruro de metileno (15 ml), formándose el 1,1-dioxo-tiomorfolina-4-carboxilato de 1-cloro-etilo. Se hace reaccionar durante una noche una porción del 1,1-dioxo-tiomorfolina-4-carboxilato del 1-cloro-etilo (577 mg, 1,614 mmoles) con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (150,5 mg, 0,244 mmoles) en presencia del carbonato de cesio (598,4 mg, 1,84 mmoles) en dimetilformamida (7 ml), obteniéndose el 1,1-dioxo-tiomorfolina-4-carboxilato de 1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-

ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo en forma de sólido blanco mate (175,3 mg, rendimiento = 87 %). EM (ES⁺) m/z calculado para el C₃₈H₄₁Cl₂F₂N₄O₈ [(M+H)⁺]: 821, hallado: 821.

Ejemplo 15

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetilcarbamoiloxi)-etilo

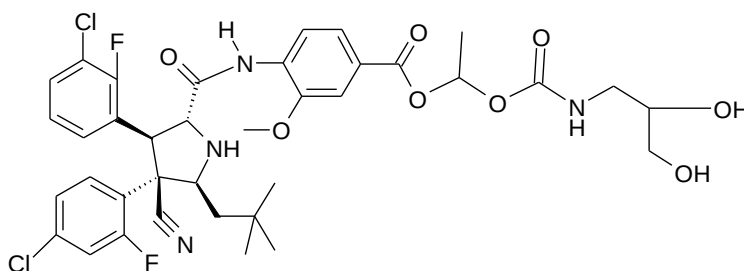


P.M. = 817,72, C₄₀H₄₄Cl₂F₂N₄O₈

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo (1,46 g, 1,1 ml, 10,2 mmoles) con la (2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-il)-metilamina (Aldrich, 1,21 g, 1,2 ml, 8,98 mmoles) y la piridina (870 mg, 0,89 ml, 11,0 mmoles) en cloruro de metileno (15 ml), formándose el (2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilcarbamato de 1-cloroetilo con el clorhidrato de la piridina (1:1). Se hace reaccionar durante una noche una porción de este material (622 mg, 1,76 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neo-pentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (201 mg, 0,326 mmoles) en presencia del carbonato de cesio (806,9 mg, 2,48 mmoles) en dimetilformamida (7 ml), formándose el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetilcarbamoiloxi)-etilo en forma de sólido blanco (97,7 mg, rendimiento = 36%). EM (ES⁺) m/z calculado para el C₄₀H₄₅Cl₂F₂N₄O₈: [(M+H)⁺]: 817, hallado: 817.

Ejemplo 16

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoiloxi)-etilo

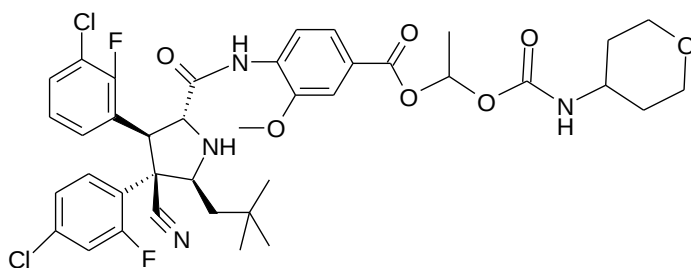


P.M. = 777,66, $C_{37}H_{40}Cl_2F_2N_4O_8$

Se trata una solución del 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metilcarbamoiloxi)etilo (ejemplo 15, 75,7 mg, 0,092 mmoles) en acetonitrilo (4 ml) con una solución de ácido clorhídrico 2 M en éter (Sigma Aldrich, 0,5 ml, 1,00 mmoles) y se agita durante 70 min. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con acetato de etilo y se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se seca y se concentra. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (cloruro de metileno/metanol), obteniéndose el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoiloxi)-etilo en forma de sólido blanco (36,6 mg, rendimiento = 50 %). EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{37}H_{40}Cl_2F_2N_4O_8$: $[(M+H)^+]$: 777 hallado: 777.

Ejemplo 17

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoiloxi)-etilo

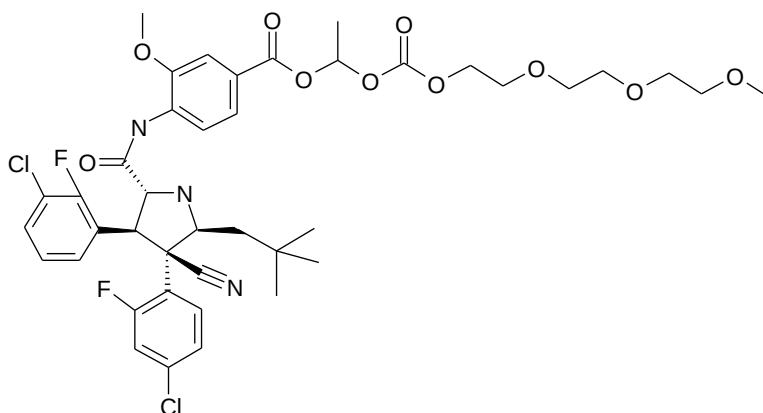


P.M. = 787,69, $C_{39}H_{42}Cl_2F_2N_4O_7$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood, 1,32 g, 1,0 ml, 9,27 mmoles) con el 4-aminotetrahidropirano (Oakwood, 899 mg, 0,92 ml, 8,62 mmoles) y la piridina (782 mg, 0,8 ml, 9,89 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml), formándose el compuesto tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamato de 1-cloroetilo con el clorhidrato de la piridina (1:1). Se hace reaccionar a temperatura ambiente durante 17 h una porción de este material (520 mg, 1,61 mmoles) en dimetilformamida (5 ml) con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (151,4 mg, 0,246 mmoles) y el carbonato de cesio (599,5 mg, 1,84 mmoles) en dimetilformamida (4,00 ml), obteniéndose el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-ilcarbamoiloxi)etilo en forma de sólido blanco (145,7 mg, rendimiento = 75%). EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{39}H_{42}Cl_2F_2N_4O_7$: $[(M+H)^+]$: 787, hallado: 787.

Ejemplo 18

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxycarboniloxi}-etilo

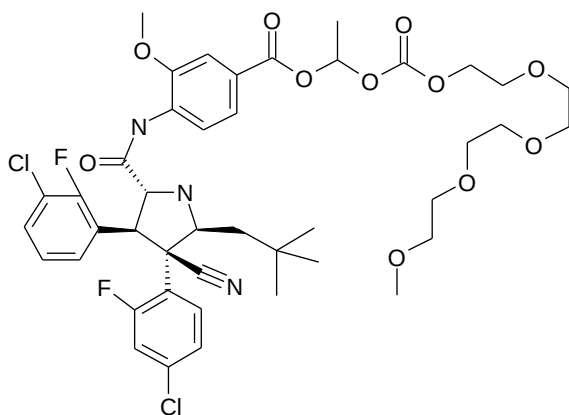


P.M. = 850,75, $C_{41}H_{47}Cl_2F_2N_3O_{10}$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo con el 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etanol (TCl) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil-carbonato de 1-cloroetilo. Se hace reaccionar este durante una noche con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxycarboniloxi}-etilo en forma de sólido blanco. CL-EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{41}H_{48}Cl_2F_2N_3O_{10}$ [(M+H) $^+$]: 850, hallado: 850.

Ejemplo 19

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxycarboniloxi)-etilo

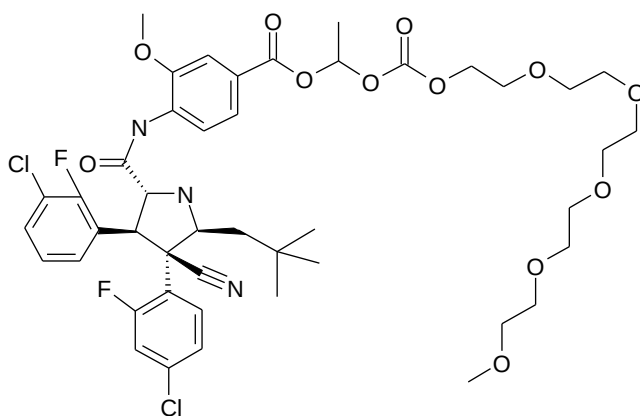


P.M. = 894,80, $C_{43}H_{51}Cl_2F_2N_3O_{11}$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo con el 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-ol (TCI) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el 2,5,8,11-tetraoxatridecan-13-il-carbonato de 1-cloroetilo. Se hace reaccionar este durante una noche con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxycarboniloxi)-etilo en forma de sólido blanco. CL-EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{43}H_{52}Cl_2F_2N_3O_{11}$ [(M+H) $^+$]: 894, hallado: 894.

Ejemplo 20

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-[2-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxycarboniloxi]-etilo

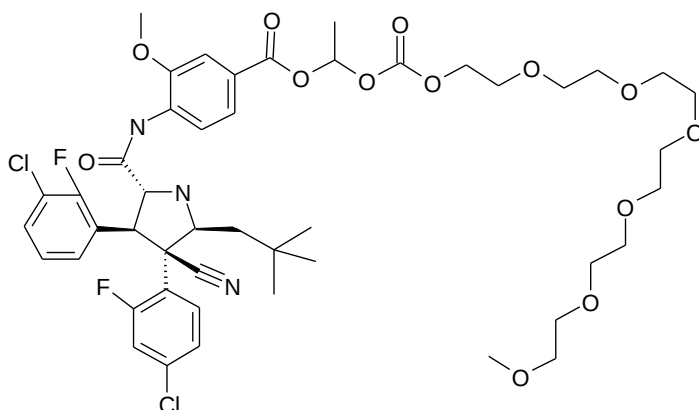


P.M. = 938,86, $C_{45}H_{55}Cl_2F_2N_3O_{12}$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo con el monometil-éter de pentaetilenglicol (TCI) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el 2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il-carbonato de 1-cloro-etilo. Se hace reaccionar este durante una noche con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-[2-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxycarbonil-oxi]-etilo en forma de sólido blanco. CL-EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{45}H_{56}Cl_2F_2N_3O_{12}$ [(M+H) $^+$]: 938, hallado: 938.

Ejemplo 21

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 21-oxo-2,5,8,11,14,17,20,22-octaoxatetra-cosan-23-ilo

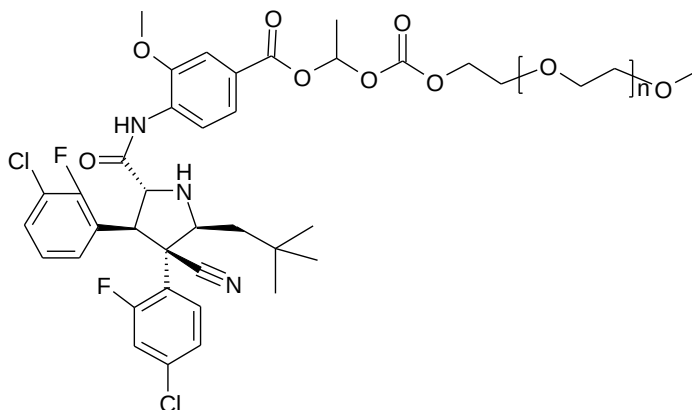


P.M. = 982,91, $C_{47}H_{59}Cl_2F_2N_3O_{13}$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo con el 2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ol (TCI) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el 2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-il-carbonato de 1-cloro-etilo. Se hace reaccionar este durante una noche con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 21-oxo-2,5,8,11,14,17,20,22-octaoxatetra-cosan-23-ilo en forma de sólido blanco. CL-EM (ES⁺) m/z calculado para el $C_{47}H_{60}Cl_2F_2N_3O_{13}$ [(M+H)⁺]: 982, hallado: 982.

Ejemplo 22

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~750)

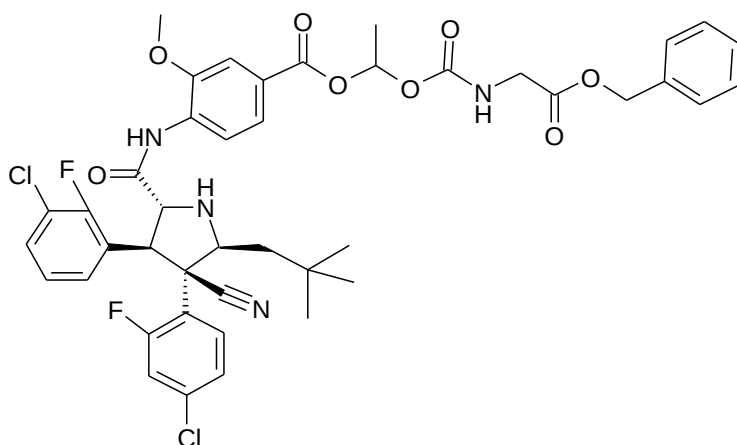


P.M. promedio = 1438

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo con el monometil-éter de poli(etilenglicol) (mPEG) (Aldrich, P.M. promedio ~750) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el carbonato de 1-cloroetil-mPEG. Se hace reaccionar este durante una noche carbonato de 1-cloro-etil-mPEG con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 10 al 100% en agua), el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~750) en forma de sólido ceroso.

Ejemplo 23

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetilcarbamoiloxi)-etilo



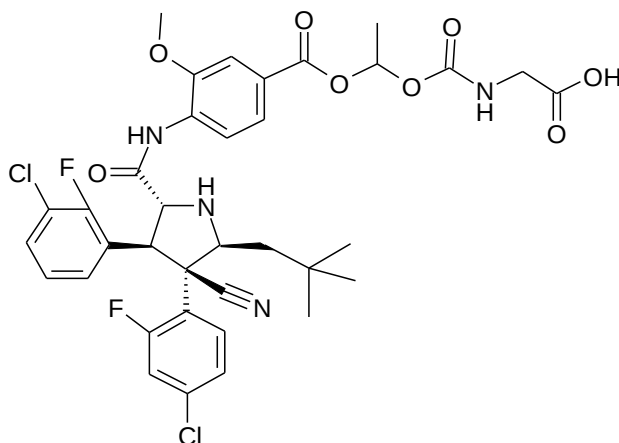
P.M. = 851,74, $C_{43}H_{42}Cl_2F_2N_4O_8$

Se obtiene el 2-aminoacetato de bencilo por tratamiento del clorhidrato del 2-aminoacetato de bencilo (Aldrich) en cloruro de metileno con una solución acuosa de bicarbonato sódico y posterior lavado con agua. A una solución enfriada del 2-aminoacetato de bencilo (1,837 g, 11,1 mmoles) y la piridina (1,1 g, 1,1 ml, 13,9 mmoles) en cloruro de metileno (17 ml) se le añade lentamente a -78°C durante ~10 min el cloroformiato de 1-cloroetilo (Aldrich, 1,67 g, 11,7 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a -78°C durante 3 h, formándose un precipitado blanco. Se filtra esta mezcla reaccionante fría para separar el sólido y se concentra el líquido filtrado a sequedad, formándose el 2-((1-cloroetoxi)carbonilamino)acetato de bencilo en bruto, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

A una solución del ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico (215 mg, 0,349 mmoles) en dimetilformamida (22 ml) se le añade el carbonato de cesio (2,15 g, 6,6 mmoles). Después de agitar durante 10 min, se añade una solución del 2-((1-cloroetoxi)carbonil-amino)acetato de bencilo recién obtenido (2,77 g en bruto, ~5,55 mmoles) en dimetilformamida (5 ml). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se recoge esta mezcla reaccionante en acetato de etilo, se lava con agua y salmuera y se concentra a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 90/10 a 10/90), obteniéndose el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetilcarbamoiloxi)-etilo en forma de sólido blanco (191 mg, rendimiento = 64%). CL-EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{43}H_{43}Cl_2F_2N_4O_8$ $[(M+H)^+]$: 851, hallado: 851.

Ejemplo 24

ácido 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)carbonilamino)acético

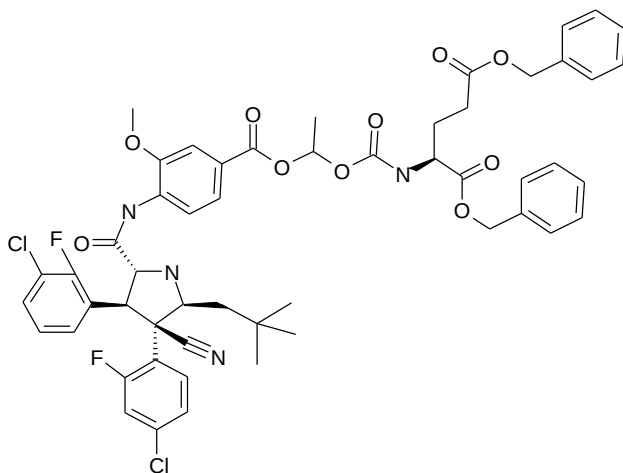


P.M.: 761,61, $C_{36}H_{36}Cl_2F_2N_4O_8$

A una solución del 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(2-(bencil-oxi)-2-oxoetilcarbamoiloxi)etilo (ejemplo 23, 35,8 mg, 0,042 mmoles) en acetato de etilo (8 ml) se le añade el paladio al 10% sobre carbón (12 mg). Se agita el contenido a temperatura ambiente con una presión de hidrógeno de 1 atm durante 2 h. Se filtran los sólidos del paladio sobre carbón y se lavan con acetato de etilo. Se concentra la solución, obteniéndose el ácido 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)carbonilamino)acético en forma de sólido blanco (20,6 mg, 61%). EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{36}H_{37}Cl_2F_2N_4O_8$ $[(M+H)^+]$: 761, hallado: 761.

Ejemplo 25

2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)-carbonilamino)-pentanodioato de (2S)-dibencilo



P.M. = 1013,93, $C_{53}H_{52}Cl_2F_2N_4O_{10}$

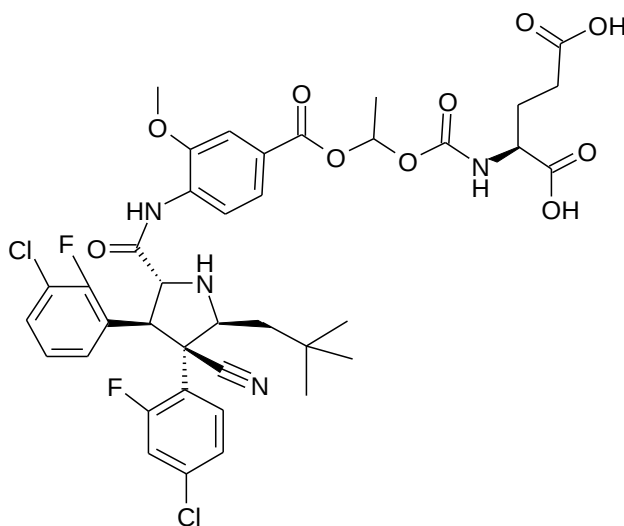
se obtiene el 2-aminopentanodioato de (S)-dibencilo por tratamiento del clorhidrato del (S)-glutamato de di-bencilo (Aldrich) en cloruro de metileno con una solución acuosa de bicarbonato sódico y posterior lavado con agua. A una solución enfriada del 2-aminopentanodioato de (S)-dibencilo (6,70 g, 20,5 mmoles) y la piridina (2,05 g, 2,1 ml, 26,0 mmoles) en cloruro de metileno (40 ml) se le añade lentamente a -78°C durante ~10 min el cloroformiato de 1-cloroetilo (Aldrich, 3,07 g, 2,32 ml, 21,5 mmoles). Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a -78°C durante 3 h, formándose un precipitado blanco. Se filtra la mezcla reaccionante fría para separar el precipitado y se concentra el líquido filtrado a sequedad, formándose el 2-((1-cloroetoxi)carbonilamino)-pentanodioato de (2S)-dibencilo en bruto (11,1 g) que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

A una solución del ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (931 mg, 1,51 mmoles) en dimetilformamida (40 ml) se le añade el carbonato de cesio (7,80 g, 23,9 mmoles). Después de agitar durante 10 min, se añade una solución del anterior 2-((1-cloro-etoxi)carbonilamino)-pentanodioato de (2S)-dibencilo recién obtenido (11,10 g, en bruto, ~20 mmoles) en dimetilformamida (10 ml) y se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se recoge esta mezcla en acetato de etilo, se lava con agua y salmuera y se concentra a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 90/10 a 10/90), obteniéndose el 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)-carbonilamino)pentano-dioato de (2S)-dibencilo en forma de

sólido blanco (107 mg, rendimiento = 7%). EM (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{53}\text{H}_{53}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 1013, hallado: 1013.

Ejemplo 26

obtención del ácido (S)-2-[1-(4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoiloxi]-etoxicarbonilamino]-pentanodioico

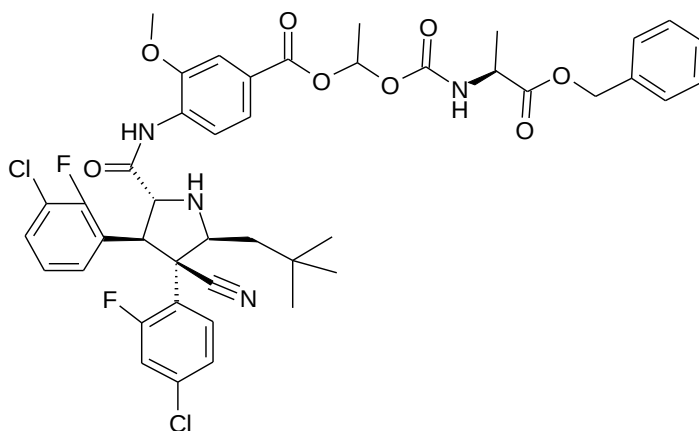


P.M.: 833,68, $\text{C}_{39}\text{H}_{40}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$

A una solución del 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etoxi)-carbonilamino)-pentanodioato de (2S)-dibencilo (ejemplo 25, 44 mg, 0,043 mmoles) en acetato de etilo (7 ml) se le añade el paladio al 10% sobre carbón (33 mg). Se agita el contenido a temperatura ambiente con una presión de hidrógeno de 1 atm durante 3 h. Se filtran los sólidos del paladio sobre carbón y se lavan con acetato de etilo. Se concentra la solución, obteniéndose el ácido (S)-2-[1-(4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-di-metil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxibenzoil-oxi)-etoxi-carbonilamino]-pentanodioico en forma de sólido blanco (18,6 mg, 48%). EM (ES^+) m/z calculado para el $\text{C}_{39}\text{H}_{41}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_{10}$ $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 833, hallado: 833.

Ejemplo 27

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il-carbamoiloxi)etilo

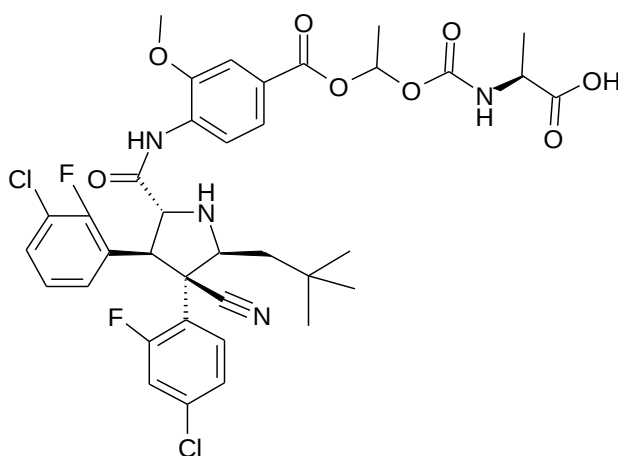


P.M. = 865,74, $C_{44}H_{44}Cl_2F_2N_4O_8$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 23 se sintetiza el 2-((1-cloroetoxi)-carbonilamino)propanoato de (S)-bencilo a partir del 2-aminopropanoato de (S)-bencilo y el cloroformiato de 1-cloroetil (Aldrich) en presencia de la piridina en cloruro de metileno. Se hace reaccionar este con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral y el carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilcarbamoiloxi)etilo en forma de sólido blanco. EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{44}H_{45}Cl_2F_2N_4O_8$ [(M+H) $^+$]: 865, hallado: 865.

Ejemplo 28

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-((S)-1-carboxi-etil-carbamoiloxi)-etilo



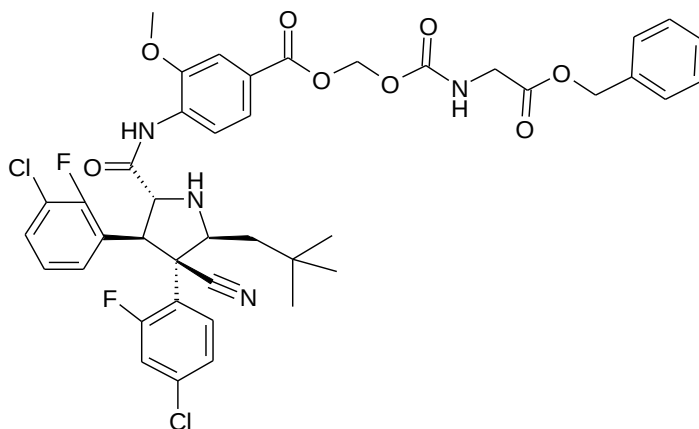
P.M. = 775,62, $C_{37}H_{38}Cl_2F_2N_4O_8$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 24 se trata en una presión de hidrógeno de 1 atm una solución del 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il-carbamoiloxi)etilo (ejemplo 27) en acetato de etilo con paladio al 10% sobre carbón, obteniéndose el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-

2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-((S)-1-carboxi-etilcarbamoiloxi)-etilo en forma de sólido blanco. EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{37}H_{39}Cl_2F_2N_4O_8$ [(M+H) $^+$]: 775, hallado: 775.

Ejemplo 29

4-{{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de benciloxycarbonilmetil-carbamoiloximetilo

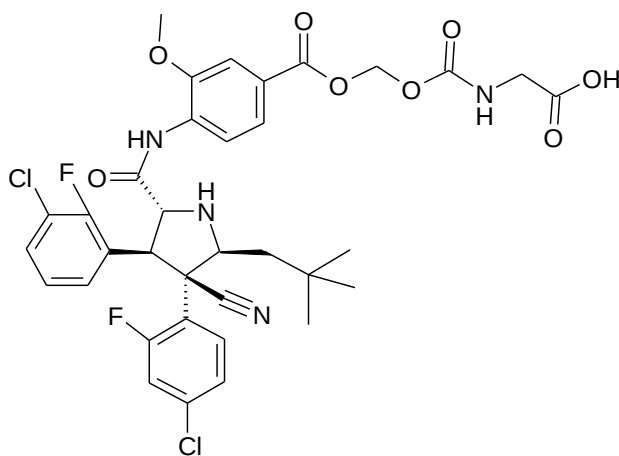


P.M. = 837,71, $C_{42}H_{40}Cl_2F_2N_4O_8$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 23, se sintetiza el clorometoxycarbonilamino-acetato de bencilo a partir del amino-acetato de bencilo y el cloroformiato de 1-cloroetilo (Aldrich) en presencia de la piridina en cloruro de metileno. Se hace reaccionar este con el ácido 4-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral y el carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose el 4-{{{(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de benciloxycarbonilmetil-carbamoiloximetilo quiral en forma de sólido blanco. EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{42}H_{41}Cl_2F_2N_4O_8$ [(M+H) $^+$]: 837, hallado: 837.

Ejemplo 30

ácido 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)-carbonilamino)acético

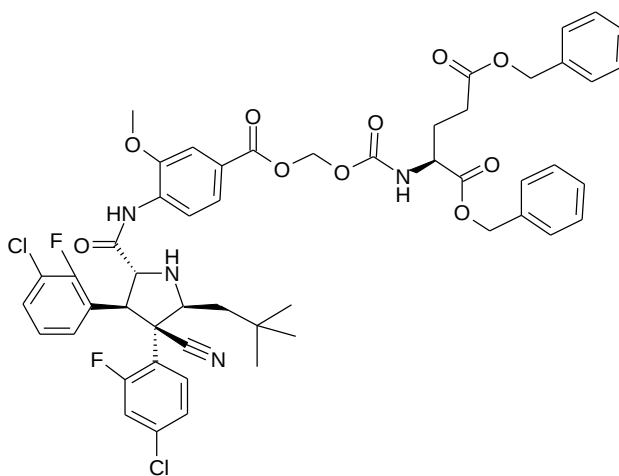


P.M. = 747,57, $C_{35}H_{35}Cl_2F_2N_4O_8$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 24 se trata en una presión de hidrógeno de 1 atm una solución del 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de benciloxycarbonilmetil-carbamoiloximetilo (ejemplo 29) en acetato de etilo con paladio al 10% sobre carbón, obteniéndose el ácido 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)-carbonilamino)acético en forma de sólido blanco. EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{35}H_{36}Cl_2F_2N_4O_8$ [(M+H) $^+$]: 747, hallado: 747.

Ejemplo 31

2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-pentanodioato de (S)-dibencilo



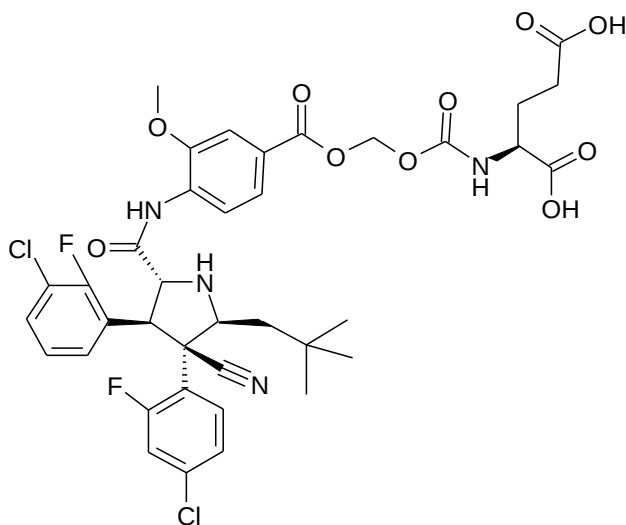
P.M.: 999,88, $C_{52}H_{50}Cl_2F_2N_4O_{10}$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 23 se sintetiza el 2-((clorometoxi)-carbonilamino)pentanodioato de (S)-dibencilo a partir del 2-aminopentanodioato de (S)-dibencilo y el cloroformiato de clorometilo en presencia de la piridina en cloruro de metileno. Se hace reaccionar este con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-

neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral y el carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose el 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)-metoxi)carbonilamino)-pentanodioato de (S)-dibencilo quiral en forma de sólido blanco. EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{52}H_{51}Cl_2F_2N_4O_{10}$ $[(M+H)^+]$: 999, hallado: 999.

Ejemplo 32

ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)-metoxi)-carbonilamino)pentanodioico

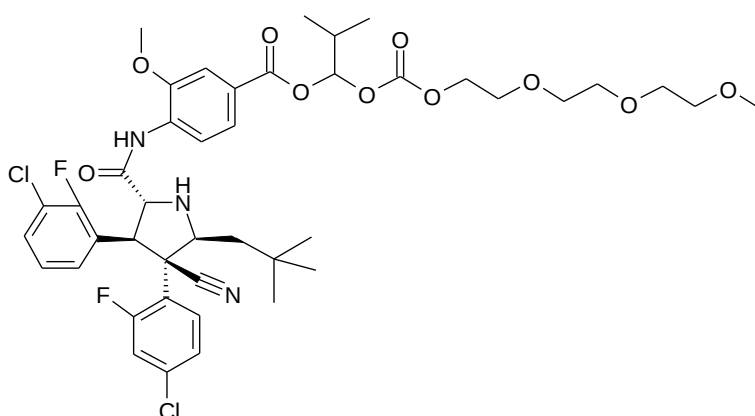


P.M. = 819,63, $C_{38}H_{38}Cl_2F_2N_4O_{10}$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 24 se trata en una presión de hidrógeno de 1 atm una solución del 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-pentanodioato de (S)-dibencilo quiral (ejemplo 31) en acetato de etilo con paladio al 10% sobre carbón, obteniéndose el ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-pentanodioico quiral en forma de sólido blanco. EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{38}H_{39}Cl_2F_2N_4O_{10}$ $[(M+H)^+]$: 819, hallado: 819.

Ejemplo 33

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 15-metil-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaoxahexa-decan-14-ilo

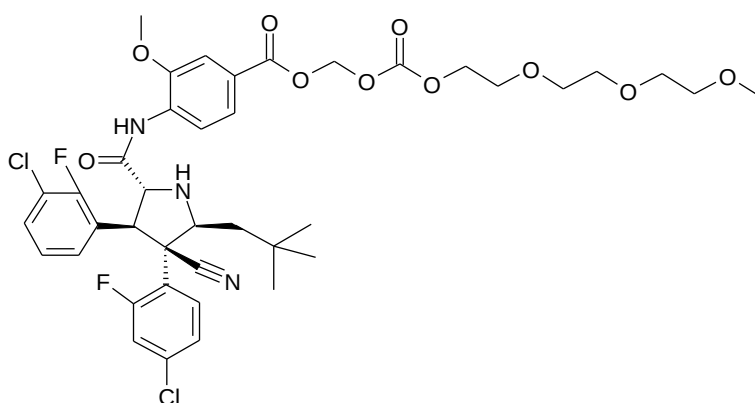


P.M. = 878,8, $C_{43}H_{51}Cl_2F_2N_3O_{10}$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de 1-cloro-2-metilpropilo (Aldrich) con el 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)etanol (TCI) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)etil-carbonato de 1-cloro-2-metilpropilo. Se hace reaccionar este durante una noche material con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 15-metil-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaoxahexadecan-14-ilo en forma de sólido blanco. EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{43}H_{52}Cl_2F_2N_3O_{10}$: $[(M+H)^+]$: 878, hallado: 878.

Ejemplo 34

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo



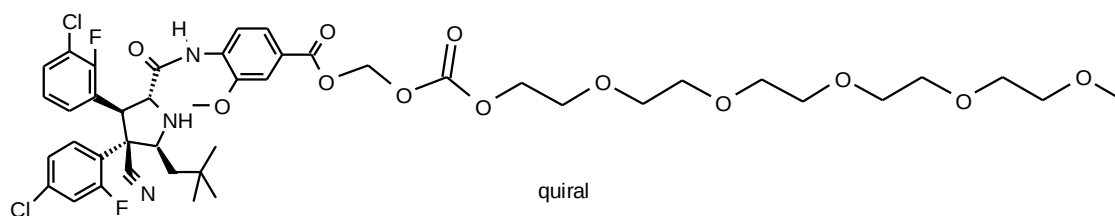
P.M. = 836,72, $C_{40}H_{46}Cl_2F_2N_3O_{10}$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de clorometilo (Aldrich) con el 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etanol (TCI) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el 2-(2-(2-metoxietoxi)etoxi)etil-carbonato de clorometilo. Se hace reaccionar este durante

una noche material con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxa-tetradecilo quiral en forma de sólido blanco. EM (ES⁺) m/z calculado para el C₄₀H₄₇Cl₂F₂N₃O₁₀: [(M+H)⁺]: 836, hallado: 836.

Ejemplo 35

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo

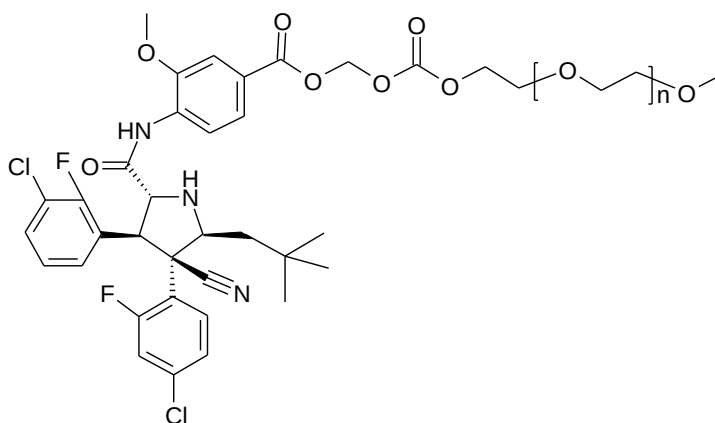


P.M. = 924,83, C₄₄H₅₃Cl₂F₂N₃O₁₂

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de clorometilo (Aldrich) con el monometil-éter de pentaetilenglicol (TCI) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el 2,5,8,11,14-pentaoxahexadecan-16-il-carbonato de clorometilo. Se hace reaccionar este durante una noche material con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo quiral en forma de sólido blanco. EM (ES⁺) m/z calculado para el C₄₄H₅₄Cl₂F₂N₃O₁₂: [(M+H)⁺]: 924, hallado: 924.

Ejemplo 36

4-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-metilo (mPEG, P.M. promedio ~750)

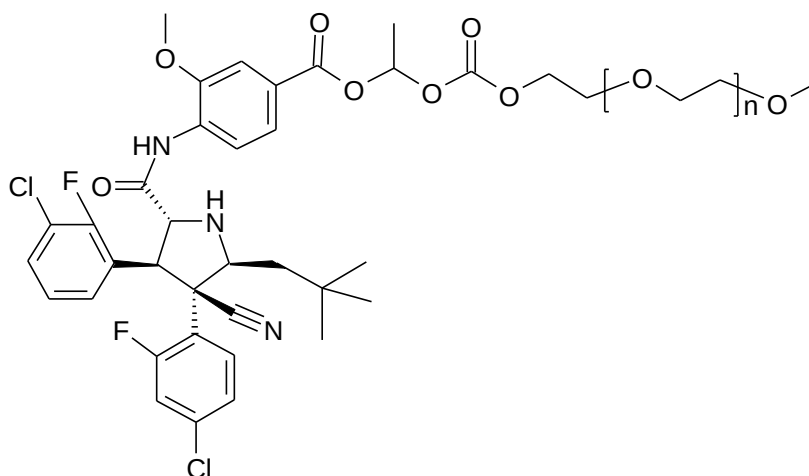


P.M. promedio ~1431

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el clorocarbonato de clorometilo (594 mg, 410 µl, 4,43 mmoles) con el monometil-éter de poli(etilenglicol) (mPEG) (Aldrich, P.M. promedio ~750, 10,03 g, 13,4 mmoles) y la piridina (1,32 g, 1,35 ml, 16,7 mmoles) en cloruro de metileno (6 ml), formándose el mPEG-carbonato de 1-clorometilo con el clorhidrato de la piridina (1:1). Se hace reaccionar este durante una noche mPEG-carbonato de 1-clorometilo (4,67 g, 4,87 mmoles) en dimetilformamida (18 ml) con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico (300 mg, 0,487 mmoles) y el carbonato de cesio (1,92 g, 5,89 mmoles) en dimetilformamida (7 ml), obteniéndose, después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 10 al 100% en agua), el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-metilo quiral (mPEG, P.M. promedio ~750) en forma de sólido ceroso (586,3 mg, rendimiento = 84,5 %).

Ejemplo 37

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2000)

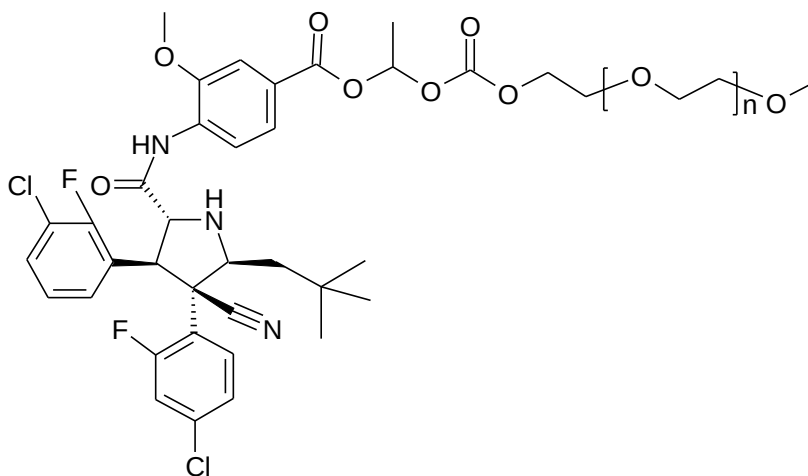


P.M. promedio ~2695

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de cloroetilo (Oakwood, 1,46 g, 1,1 ml, 10,2 mmoles) con el monometil-éter de poli(etilenglicol) (mPEG) (Aldrich, P.M. promedio ~2000, 18,84 g, 9,42 mmoles) y la piridina (939 mg, 0,96 ml, 11,9 mmoles) en cloruro de metileno (6 ml), formándose el carbonato de 1-cloroetil-mPEG con el clorhidrato de la piridina (1:1). Se hace reaccionar este durante una noche carbonato de 1-cloroetil-mPEG (4,67 g, 4,87 mmoles) en dimetilformamida (25 ml) con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (300 mg, 0,487 mmoles), que puede obtenerse p.ej. por el método descrito en WO 2011/098398, y el carbonato de cesio (1,97 g, 6,04 mmoles) en dimetilformamida (6 ml), obteniéndose, después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 10 al 100% en agua), el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2000) en forma de sólido blanco (171,6 mg, rendimiento = 13 %).

Ejemplo 37a

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2200)



P.M. promedio ~2900

a) carbonato-mPEG de 1-cloroetilo y 2-metoxietilo (P.M. promedio ~2300)

En un reactor de vidrio de 50 l se introducen el metoxi-poli(etilenglicol) (de ID Biochem, P.M. promedio ~2200, determinado por EM MALDI-TOF, 2,5 kg, ~1,14 moles) y el carbonato de litio (185 g, 2,5 moles) y se les añade diclorometano (39,8 kg, 30,0 l). Se agita la mezcla durante 1 hora, se le añade mediante un embudo de goteo con agitación vigorosa el cloroformiato de 1-cloroetilo (1,07 kg, 819 ml, 7,5

moles) y una cantidad catalíticamente suficiente de piridina (4,94 g, 5,05 ml, 62,5 mmoles) y se observa un desprendimiento de gas. En atmósfera de N₂ se agita la mezcla a 25°C durante 21 horas. Según indica el análisis HPLC-CAD todavía queda ~3% de mPEG-OH. Se filtra la mezcla reaccionante para separar las sales insolubles y los licores se filtran a través de un filtro fino de 0,4 micras. Se concentran los licores para eliminar el diclorometano por destilación con vacío y se cambia el disolvente por n-heptano. Se enfría a 0°C la suspensión resultante en n-heptano, se deja en reposo durante 1 hora y se filtra el producto en forma de sólido blanco. Se lavan los sólidos con n-heptano y se secan a 35°C en una estufa de vacío con una purga de N₂, obteniéndose 2340 g (90%) del carbonato-mPEG de 1-cloroetilo y 2-metoxietilo (P.M. promedio ~2300).

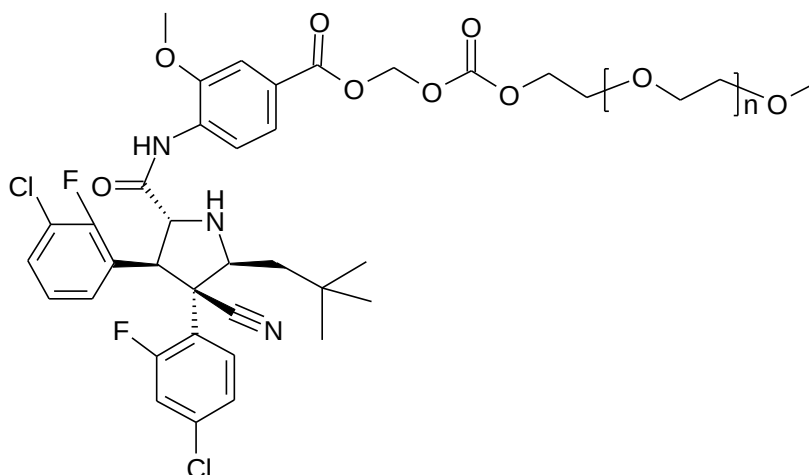
b) 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2200)

En un matraz de 12 l se introducen la sal de cesio del ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico (400 g, 533 mmoles), el carbonato-mPEG de 1-cloroetilo y 2-metoxietilo (P.M. promedio ~2300) (1,51 kg, ~657 mmoles) y carbonato de cesio (43,4 g, 133 mmoles, 0,25 eq.) y después el DMSO (4,00 l). Se agita la mezcla y se calienta a 50°C durante 4 horas. Se ajusta la temperatura a 30°C y se agita la mezcla reaccionante durante 6 días. Se añade más cantidad de carbonato-mPEG de 1-cloroetilo y 2-metoxietilo (P.M. promedio ~2300) (112 g, ~49 mmoles) y se calienta de nuevo la mezcla a 50°C durante 2 días. El análisis por HPLC indica que la conversión es aprox. del 98 %. Se enfría la mezcla reaccionante a 20°C y se vierte sobre una solución preparada que contiene agua (8,00 l) y ácido clorhídrico (26,7 ml, 320 mmoles). Se agita la solución resultante durante unos pocos minutos y se ajusta el pH a ~6,5 por adición de Cs₂CO₃. Se agita la solución hasta que el análisis (HPLC-CAD) indica la hidrólisis completa del exceso de carbonato-mPEG de 1-cloroetilo y 2-metoxietilo en metoxi-poli(etilenglicol). Se extrae la solución con diclorometano (10,6 kg, 8,00 l). Se lava la fracción de diclorometano con agua (8,00 kg, 8,00 l) cuatro (4) veces y después con salmuera. Se concentra la fase orgánica con vacío, obteniéndose 1,885 kg de sólido pastoso en bruto, que contiene una mezcla de producto y mPEG-OH. Se disuelve este residuo en acetato de isopropilo (26,1 kg, 30,0 l) y se lava con una solución de salmuera al 50 % (1,13 l, preparada con 200 g de NaCl y 1,13 l de agua). Se deja sedimentar la mezcla durante 1 h y se separa la fase acuosa inferior. Se pasa por un filtro fino de tierra de diatomeas la fase orgánica restante de acetato de isopropilo. Se concentra esta solución por destilación con vacío, formándose un residuo sólido que se disuelve de nuevo en acetato

de isopropilo (4,0 l). Una vez conseguida una solución transparente, se enfría a 10°C y se le añade lentamente el n-heptano (8,0 l) mezclando con agitación vigorosa. Después de haber añadido aprox. el primer 1,0 l, el producto empieza a precipitar en forma de suspensión blanca fina. Se añade el n-heptano restante y se agita la suspensión a 6-10°C durante 0,5 h. Por filtración se obtiene un polvo blanco, que se seca a 35°C en una estufa conectada al vacío y con purga de N₂. Se obtienen 1128 g (73 %) del producto epigrafiado, el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2200), de P.M. promedio ~2900 y una pureza (según CL-CAD) del 99,5 %.

Ejemplo 38

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-metilo (mPEG, P.M. promedio ~2000)

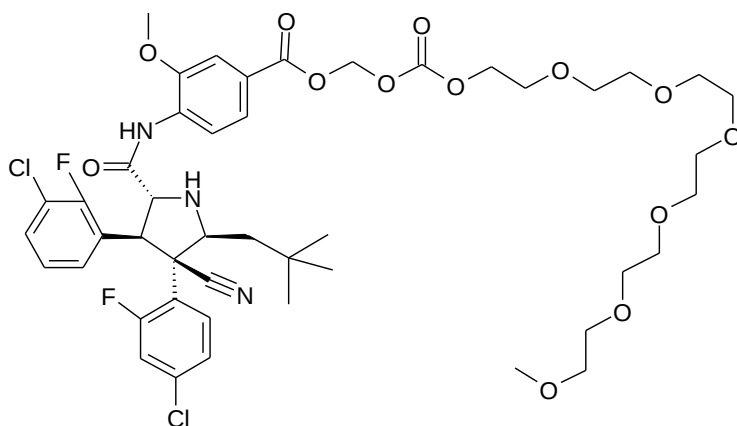


P.M. promedio ~2674

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de clorometilo (Oakwood) con el monometil-éter de poli(etilen-glicol) (mPEG) (Aldrich, P.M. promedio ~2000) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el carbonato de 1-clorometil-mPEG. Se hace reaccionar este durante una noche carbonato de 1-clorometil-mPEG con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral y el carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo del 10 al 100% en agua), el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-metilo quiral (mPEG, P.M. promedio ~2000) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 39

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo

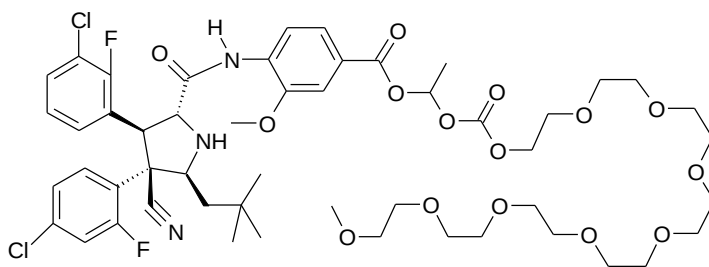


P.M. = 968,88, $C_{46}H_{57}Cl_2F_2N_3O_{13}$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a $-78^{\circ}C$ durante 3 h el cloroformiato de clorometilo (Aldrich) con el 2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-ol (TCI) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el 2,5,8,11,14,17-hexaoxonadecan-19-il-carbonato de clorometilo. Se hace reaccionar este material con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida durante una noche, obteniéndose, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo quiral en forma de sólido blanco. EM (ES^{+}) m/z calculado para el $C_{46}H_{58}Cl_2F_2N_3O_{13}$: $[(M+H)^{+}]$: 968, hallado: 968.

Ejemplo 40

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxa-triacontan-29-ilo



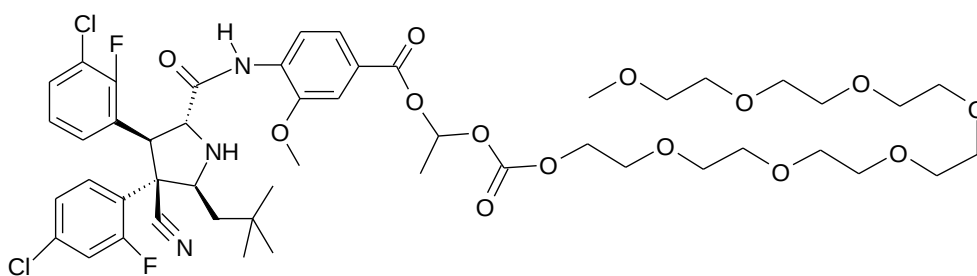
P.M.: 1071,02, $C_{51}H_{67}Cl_2F_2N_3O_{15}$

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a $-78^{\circ}C$ durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo (Aldrich) con el monometil-éter del octaetilenglicol (TCI) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el

2,5,8,11,14,17,20,23-octaoxapentacosan-25-il-carbonato de 1-cloroetilo. Se hace reaccionar este durante una noche con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxatriacontan-29-ilo en forma de sólido blanco. EM (ES⁺) m/z calculado para el C₅₁H₆₈Cl₂F₂N₃O₁₅ [(M+H)⁺]: 1071, hallado: 1070.

Ejemplo 41

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 24-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaoxa-heptacosan-26-ilo

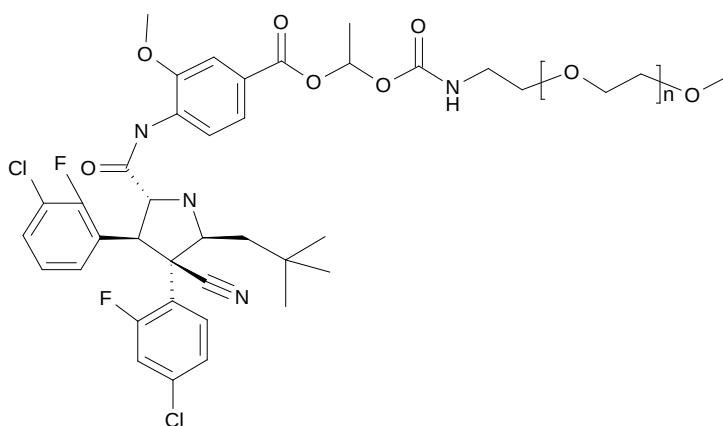


P.M. = 1071,02, C₅₁H₆₇Cl₂F₂N₃O₁₅

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo (Aldrich) con el monometil-éter del heptaetilenglicol (TCI) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el 2,5,8,11,14,17,20,23-octaoxapentacosan-25-il-carbonato de 1-cloroetilo. Se hace reaccionar este durante una noche con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de purificación por cromatografía flash (hexano/acetato de etilo, de 80/20 a 20/80), el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 24-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaoxaheptacosan-26-ilo en forma de sólido blanco. EM (ES⁺) m/z calculado para el C₅₁H₆₈Cl₂F₂N₃O₁₅: [(M+H)⁺]: 1026, hallado: 1026.

Ejemplo 42

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~550)

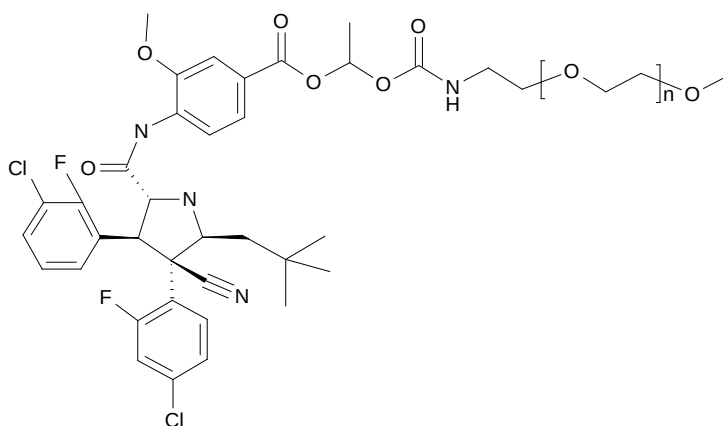


P.M. promedio ~1240

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood) con el mono-amino-mono-metil-éter del poli(etilenglicol) (mPEG-NH₂, promedio P.M., ~550, LaySan Bio Inc.) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el mPEG-NH₂-carbamato de 1-cloroetilo con el clorhidrato de la piridina (1:1). Se hace reaccionar este durante una noche con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo/agua), la 1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG, P.M. promedio ~550) en forma de sólido ligeramente marrón.

Ejemplo 43

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~1000)



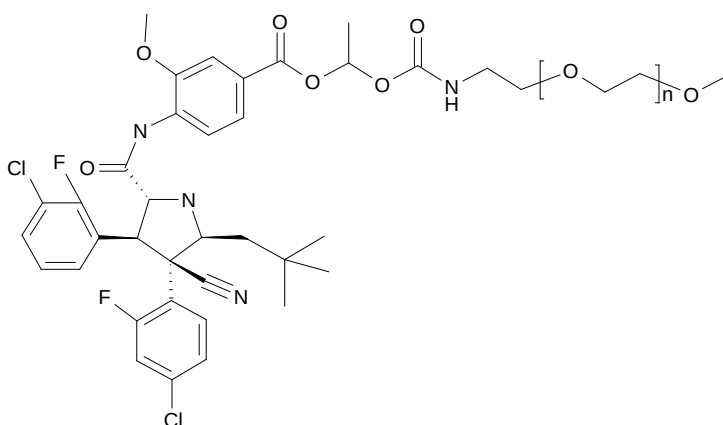
P.M. promedio ~1687

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood) con el mono-amino-mono-metil-éter del poli(etilenglicol) (mPEG-NH₂, promedio P.M., ~1000, LaySan Bio

Inc.) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el mPEG-NH₂-carbamato de 1-cloroetilo con el clorhidrato de la piridina (1:1). Se hace reaccionar este durante una noche con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo/agua), la 1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~1000) en forma de sólido ligeramente marrón.

Ejemplo 44

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~2000)

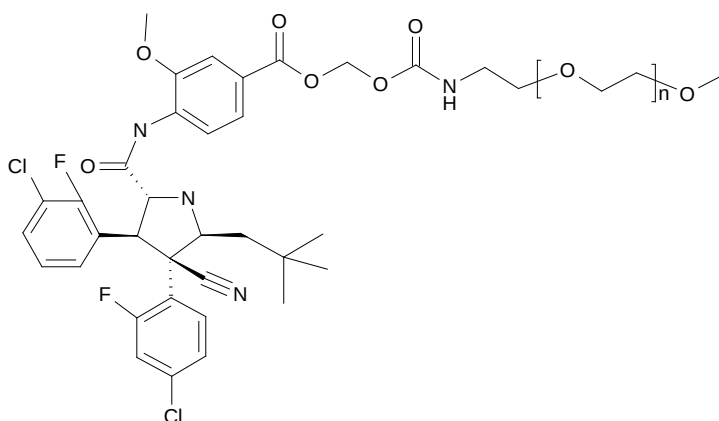


P.M. promedio ~2687

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de 1-cloroetilo (Oakwood) con el mono-amino-mono-metil-éter del poli(etilenglicol) (mPEG-NH₂, promedio P.M., ~2000, LaySan Bio Inc.) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el mPEG-NH₂-carbamato de 1-cloroetilo con el clorhidrato de la piridina (1:1). Se hace reaccionar este con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida durante una noche, obteniéndose, después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo/agua), la 1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~2000) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 45

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~2000)

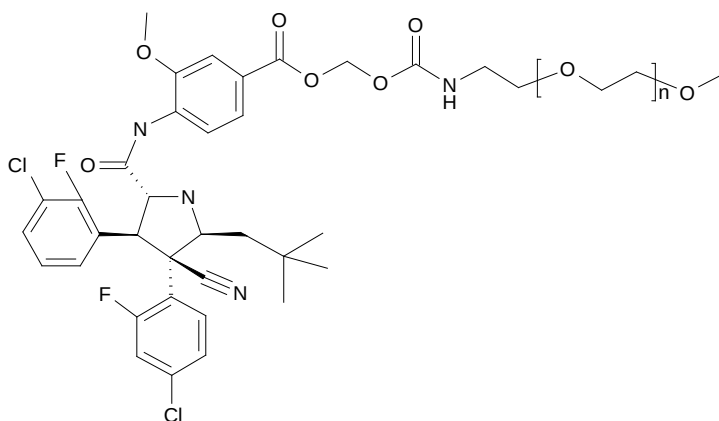


P.M. promedio ~2673

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de clorometilo (Oakwood) con el mono-amino-mono-metil-éter del poli(etilenglicol) (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~2000, LaySan Bio Inc.) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el mPEG-NH₂-carbamato de 1-clorometilo con el clorhidrato de la piridina (1:1). Se hace reaccionar este durante una noche con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo/agua), la 1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico quiral (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~2000) en forma de sólido blanco.

Ejemplo 46

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~1000)

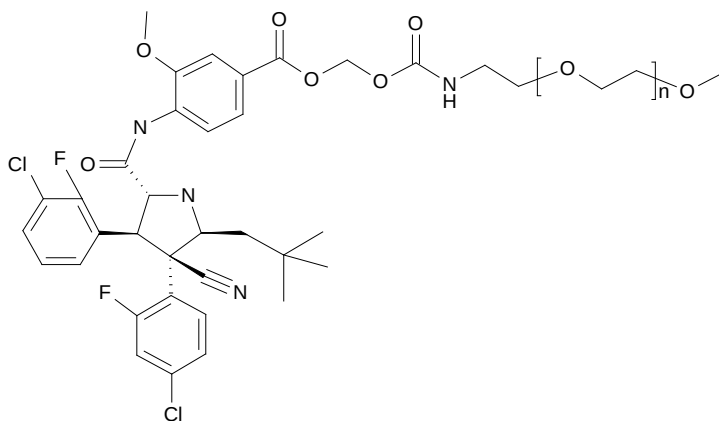


P.M. promedio ~1673

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de clorometilo (Oakwood, (160 mg, 110 µl, 1,24 mmoles)) con el mono-amino-mono-metil-éter del poli(etilenglicol) (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~1000, LaySan Bio Inc.) (999,8 mg, 1,00 mmoles) y la piridina (53,8 mg, 0,055 ml, 0,68 mmoles) en presencia de tamices moleculares (~1,74 g, secados con microondas, malla 8-12) en cloruro de metileno, formándose el mPEG-NH₂-carbamato de 1-clorometilo con el clorhidrato de la piridina (1:1). Se hace reaccionar este durante una noche con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (124 mg, 0,201 mmoles) y el carbonato de cesio (467,3 mg, 1,43 mmoles) en dimetilformamida (8 ml), obteniéndose, después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo/agua), la 1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico quiral (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~1000) en forma de sólido blanco (258 mg, rendimiento = 76 %).

Ejemplo 47

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~550)



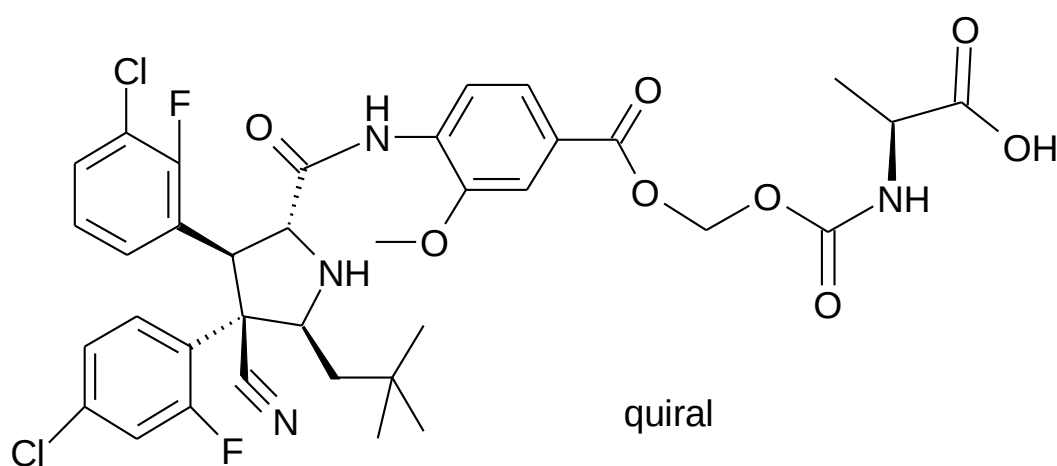
P.M. promedio ~1223

De modo similar al método descrito en el ejemplo 46 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de clorometilo (Oakwood, 167 mg, 0,11 ml, 1,29 mmoles) con el mono-amino-mono-metil-éter del poli(etilenglicol) (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~550, LaySan Bio Inc.) (576,4 mg, 1,05 mmoles) y la piridina (117 mg, 0,12 ml, 1,48 mmoles) en presencia de tamices moleculares (~0,5 g, secados con microondas, malla 8-12) en cloruro de metileno, formándose el mPEG-NH₂-carbamato de 1-clorometilo con el clorhidrato de la piridina (1:1). Se hace reaccionar este durante una noche con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-

fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral (130,4 mg, 0,212 mmoles) y el carbonato de cesio (479 mg, 1,47 mmoles) en dimetilformamida (8 ml), obteniéndose, después de la purificación por cromatografía líquida de alto rendimiento (acetonitrilo/agua), la 1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico quiral (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~550) en forma de sólido blanco (173,2 mg, rendimiento = 67,0 %).

Ejemplo 48

ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)-carbonilamino)propanoico



P.M. = 761,61, C₃₆H₃₆Cl₂F₂N₄O₈

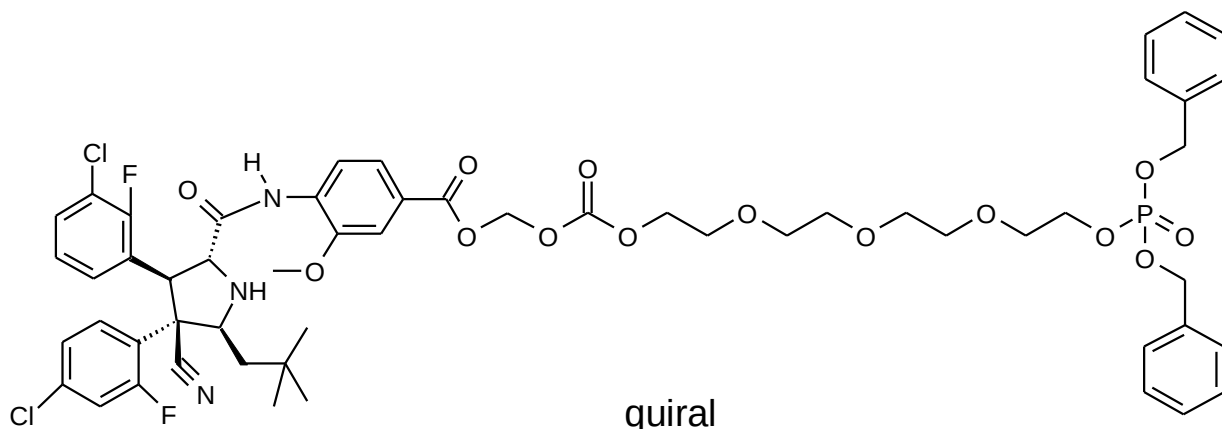
De modo similar al método descrito en el ejemplo 23 se sintetiza el 2-((clorometoxi)-carbonilamino)propanoato de (S)-bencilo a partir del 2-aminopropanoato de (S)-bencilo (Chem-Impex) y el 1-cloroformiato de clorometilo (Aldrich) en presencia de la piridina en cloruro de metileno. Se hace reaccionar este con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral y el carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de ((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-ilcarbamo-iloxi)metilo quiral en forma de sólido blanco.

De modo similar al método descrito en el ejemplo 24 se trata en una presión de hidrógeno de 1 atm una solución del 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de ((S)-1-(benciloxi)-1-oxopropan-2-il-carbamoil-oxi)metilo quiral en acetato de etilo con paladio al 10% sobre carbón, obteniéndose el ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)-metoxi)carbonilamino)propanoico quiral en forma

de sólido blanco. EM (ES⁺) m/z calculado para el C₃₆H₃₆Cl₂F₂N₄O₈: [(M+H)⁺]: 761, hallado: 761.

Ejemplo 49

dibencil-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloximetilo

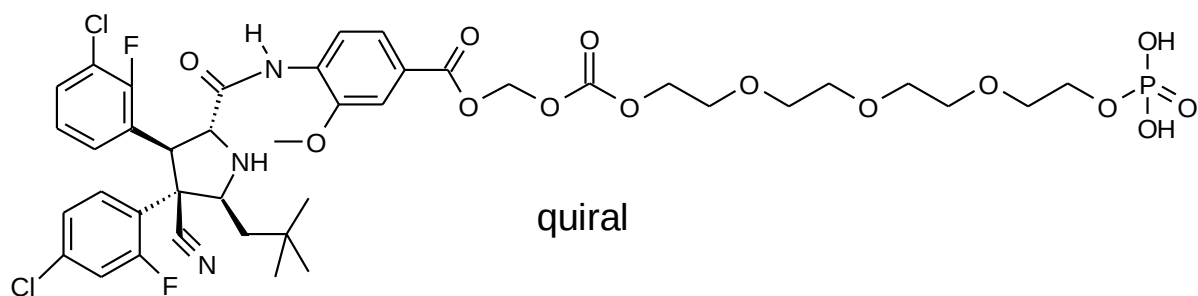


P.M. = 1126,98, C₅₅H₆₀Cl₂F₂N₃O₁₄P

De modo similar al método descrito en el ejemplo 3 se hace reaccionar a -78°C durante 3 h el cloroformiato de clorometilo (Oakwood) con el fosfato de dibencilo-2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etilo (ejemplo 54) y la piridina en cloruro de metileno, formándose el correspondiente carbonato de clorometilo con el clorhidrato de la piridina (1:1). Se hace reaccionar este durante una noche con el ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico quiral en presencia del carbonato de cesio en dimetilformamida, obteniéndose, después de purificación por cromatografía flash, el dibencil-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi-carboniloximetilo quiral. EM (ES⁺) m/z calculado para el C₅₅H₆₁Cl₂F₂N₃O₁₄P: [(M+H)⁺]: 1126, hallado: 1126.

Ejemplo 50

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloximetilo

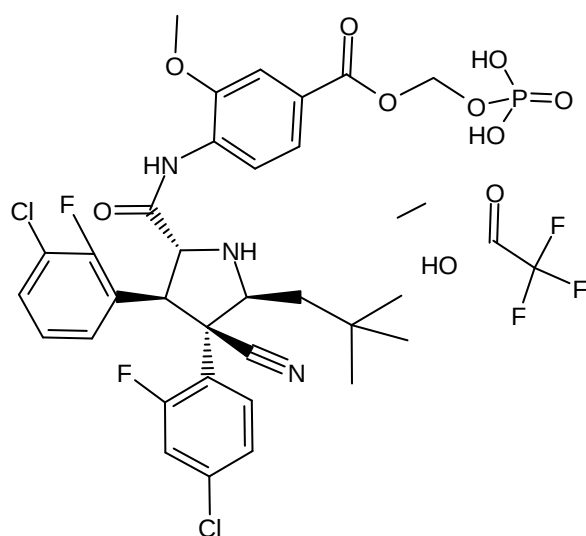


P.M. = 946,73, $C_{41}H_{48}Cl_2F_2N_3O_{14}P$

Se trata con una presión de hidrógeno de 1 atm durante 1 h una solución del dibencil-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-di-metil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi-carboniloximetilo quiral (ejemplo 49, 106,7 mg, 0,095 mmoles) en acetato de etilo (10 ml) con paladio al 10% sobre carbón (58 mg). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi-carboniloxi-metilo quiral en forma de sólido blanco (75 mg, rendimiento = 82%). EM (ES^+) m/z calculado para el $C_{41}H_{49}Cl_2F_2N_3O_{14}P$: $[(M+H)^+]$: 946, hallado: 946.

Ejemplo 51

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de fosfonooximetilo; compuesto con ácido trifluoracético

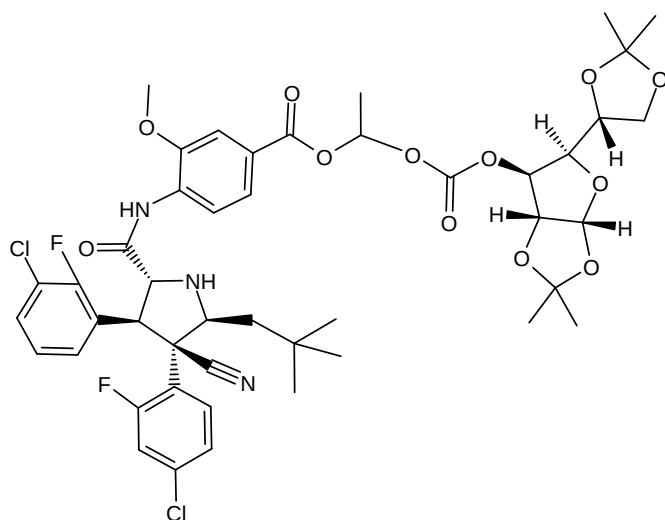


P.M. = 840,51, $C_{32}H_{32}Cl_2F_2N_3O_8P.C_2F_3O_2H$

En un matraz en forma de pera de 25 ml de capacidad se mezclan el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de (di-tert-butoxifosforiloxi)-metilo (20 mg, 23,8 μ moles, ejemplo 2) con diclorometano (1 ml), formándose una solución incolora que se enfría en un baño de agua-hielo. Pasados 5 min se añade el ácido trifluoracético (744 mg, 0,5 ml, 6,53 mmoles) durante 8 min. Se concentra la mezcla reaccionante y se seca con vacío durante una noche, obteniéndose el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de fosfonooximetilo, sal trifluoracetato, en forma de sólido blanco mate (19,5 mg, 97%).

Ejemplo 52

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-iloxi)carboniloxi)etilo



P.M. = 946,82, $C_{46}H_{51}Cl_2F_2N_3O_{12}$

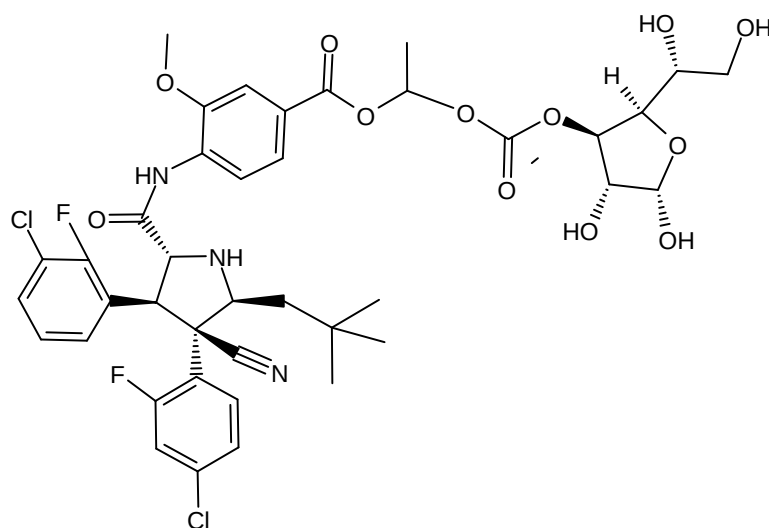
A una solución de la diacetona-D-glucosa (1,56 g, 6 mmoles) y la piridina (1,09 g, 1,12 ml, 13,8 mmoles) en cloruro de metileno (6 ml) se le añade lentamente a -78°C una solución del cloroformiato de 1-cloroetilo (970 mg, 732 μl , 6,78 mmoles) en cloruro de metileno (4 ml). Después de la adición, se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a -78°C durante 1,5 h. Se retira el baño de enfriamiento y se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se recoge en éter de dietilo. Se filtra el precipitado y se lava el sólido a fondo con éter de dietilo. Se reúnen los líquidos filtrados y las soluciones de lavado y se concentran, obteniéndose 2,135 g del (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-il-carbonato de 1-cloroetilo en forma de aceite viscoso, de color ligeramente amarillo claro, que se emplea directamente sin más purificación.

A una solución del ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico (obtenido del modo descrito en US 2010 0152190-A1, 100 mg, 162 μmoles) en dimetilformamida seca (4 ml) se le añade el carbonato de cesio (185 mg, 568 μmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 10 min. Se añade la solución recién preparada del (3aS,5S,6R,6aS)-5-((S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-il-carbonato de 1-cloroetilo (178 mg, 487 μmoles) en 4 ml de dimetilformamida seca a la mezcla anterior y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye con acetato de etilo y se lava con agua (2 x)

y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra, obteniéndose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo del 0 al 50% en hexano durante 25 min), obteniéndose un sólido blanco mate (127 mg, rendimiento = 82%). CL-EM (ES+) m/z calculado para el $C_{46}H_{51}Cl_2F_2N_3O_{12}$ [(M+H)+]: 946, hallado: 946.

Ejemplo 53

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-[(2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-4,5-dihidroxi-tetrahidro-furan-3-iloxicarboniloxi]-etilo

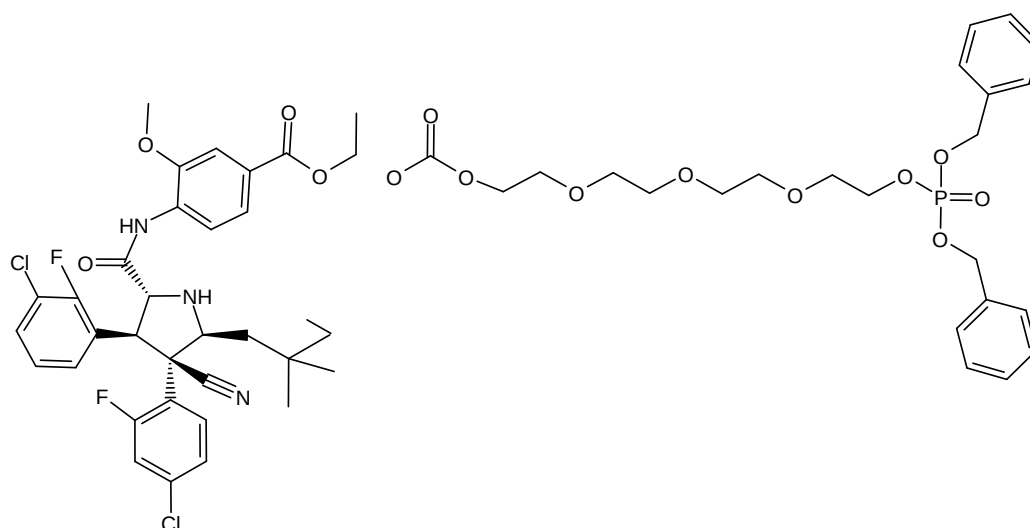


P.M. = 866,69, $C_{40}H_{43}Cl_2F_2N_3O_{12}$

En un matraz de fondo redondo de 15 ml de capacidad se introduce el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-iloxi)carboniloxi)etilo (111 mg, 117 μ moles). Se le añade una mezcla de ácido trifluoracético (1,48 g, 1 ml, 13,0 mmoles) y agua (375 mg, 375 μ l, 20,8 mmoles). Según indica el análisis por CL-EM la reacción finaliza después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reconstituye el residuo con acetato de etilo. Se lava con agua (2 x) y salmuera. Se separa la fase con acetato de etilo, se seca con sulfato sódico anhidro y se filtra. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose un producto en bruto, que se purifica mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice 24 preempaquetada, se eluye con acetato de etilo durante 20 min), obteniéndose un sólido blanco (24 mg, rendimiento = 23%). CL-EM (ES+) m/z calculado para el $C_{40}H_{43}Cl_2F_2N_3O_{12}$ [(M+H)+]: 866, hallado: 866.

Ejemplo 54

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-di-benciloxifosforiloxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarbonilo)-etilo



P.M. = 1140,99, $C_{56}H_{62}Cl_2F_2N_3O_{14}P$

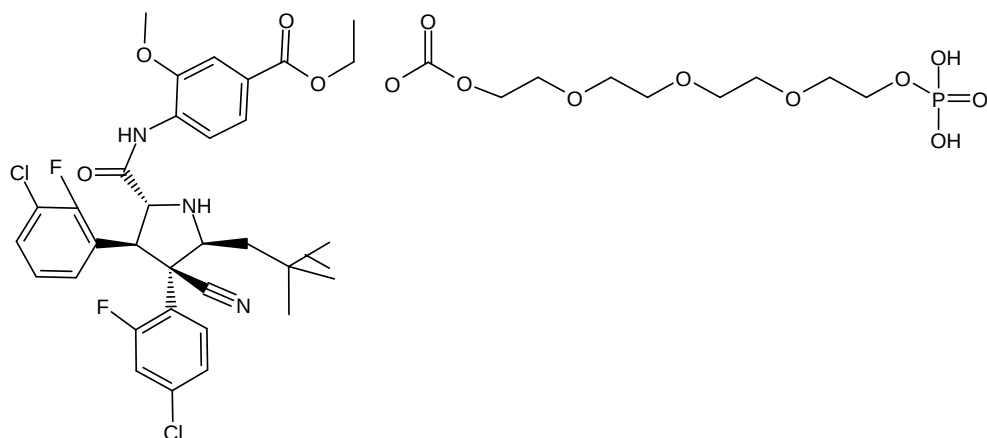
En un matraz de tres bocas, de 100 ml de capacidad y equipado con una entrada de argón, se añade a temperatura ambiente una solución del t-butoxido potásico (750 mg, 6,69 mmoles) en tetrahidrofurano (3 ml) al tetraetilenglicol (5,41 g, 4,81 ml, 27,9 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 min. Se enfría a $-40^{\circ}C$. Se añade con una jeringuilla una solución del pirofosfato de tetrabencilo (3000 mg, 5,57 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) a la mezcla anterior fría. Se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a $-40^{\circ}C$ durante 5 min. Según indica el análisis por CL-EM de la mezcla reaccionante una gran parte del pirofosfato de tetrabencilo no ha reaccionado y no se observa mejora después de 30 min. Se añade a $-40^{\circ}C$ otra porción de la mezcla recién preparada de tetraetilenglicol y tert-butoxido potásico en tetrahidrofurano (mismas cantidades, se repite el procedimiento del modo antes mencionado) a la mezcla reaccionante. El pico de pirofosfato de tetrabencilo desaparece pasados 5 min. Se añade el ácido acético (5 equiv.) para tratar la mezcla reaccionante a $-40^{\circ}C$. Se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se reconstituye el residuo con acetato de etilo. Se lava con agua (2 x) y salmuera. Se seca la fase de acetato de etilo con sulfato sódico anhidro. Se filtran los sólidos y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose un producto en bruto, que se purifica por columna flash (columna de 80 g de gel de sílice preempaquetada, se eluye con metanol del 0 al 10% en acetato de etilo), obteniéndose 1,14 g de fosfato de dibencil-2-(2-(2-(2-hidroxi-etoxi)etoxi)etoxi)etilo en forma de aceite claro (rendimiento = 50%). CL-EM (ES+) m/z calculado para el $C_{22}H_{31}O_8P$ [(M+H)+]: 455, hallado: 455.

A una solución del fosfato de dibencil-2-(2-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)etoxi)etilo (500 mg, 1,1 mmoles) y la piridina (200 mg, 205 μ l, 2,53 mmoles) en cloruro de metileno (6 ml) se le añade lentamente a -78°C el cloroformiato de 1-cloroetilo (178 mg, 134 μ l, 1,24 mmoles) en cloruro de metileno (2 ml). Después de la adición, se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a -78°C durante 1,5 h. Se retira el baño de enfriamiento y se calienta la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Según indica el análisis por RMN- H^1 la reacción ha finalizado. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se reconstituye el residuo con éter de dietilo. Se filtran los sólidos en la solución etérea y se lavan a fondo con éter de dietilo. Se reúnen los líquidos filtrados y las soluciones de lavado y se concentran, obteniéndose el carbonato de 2-(2-{2-[2-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etilo y 1-cloro-etilo en forma de aceite viscoso de color ligeramente amarillo claro. Se emplea el producto en bruto sin más purificación.

A una solución del ácido 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoico (obtenido del modo descrito en US 2010 0152190-A1, 136 mg, 221 μ moles) en dimetilformamida seca (10 ml) se le añade el carbonato de cesio (359 mg, 1,1 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Se disuelve el carbonato de 2-(2-{2-[2-(bis-benciloxi-fosforiloxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etilo y 1-cloro-etilo, el aceite espeso amarillo obtenido del paso previo (617 mg, 1,1 mmoles), en 3 ml de dimetilformamida seca, se añade a la mezcla anterior y se agita a temperatura ambiente durante una noche. La reacción ha finalizado según indica el análisis por CL-EM. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua. Se extrae con acetato de etilo (2 x). Se reúnen las fases de acetato de etilo y se lavan con agua y salmuera. Se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra, obteniéndose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía flash (acetato de etilo del 30 al 100% en hexano durante 30 min), obteniéndose el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-dibenciloxifosforiloxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-etilo en forma de aceite claro (102 mg, rendimiento = 40,5%). CL-EM (ES+) m/z calculado para el $\text{C}_{56}\text{H}_{62}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_{14}\text{P}$ [(M+H)+]: 1140, hallado: 1140.

Ejemplo 55

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-fosfono-oxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxicarboniloxi)-etilo



P.M. = 960,73, $C_{42}H_{50}Cl_2F_2N_3O_{14}P$

En un matraz de tres bocas y 25 ml de capacidad se introduce a temperatura ambiente el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-dibenciloxifosforiloxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxycarboniloxi)-etilo (100 mg, 87,6 μ moles) con alcohol isopropílico (5 ml). Se añade paladio al 10% sobre carbón (46,6 mg, 43,8 μ moles). Se hace burbujear nitrógeno a través del matraz y se sustituye por hidrógeno. Se agita la mezcla reaccionante con un balón de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 min.

Se filtra la mezcla reaccionante a través de una torta de Celite para separar el catalizador. Se lava a fondo la torta de Celite con alcohol isopropílico. Se reúnen los líquidos filtrados y las soluciones de lavado y se concentran, obteniéndose un producto en bruto, que se purifica por cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa Gilson (gradiente de acetonitrilo del 50 al 80% en agua durante 10 min), obteniéndose el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxycarbonil-oxi)-etilo en forma de sólido blanco (6 mg, rendimiento = 7%). CL-EM (ES+) m/z calculado para el $C_{42}H_{50}Cl_2F_2N_3O_{14}P$ [(M+H)+]: 960, hallado: 960.

Ejemplo 56

Ensayo de actividad "in vitro"

Se mide la capacidad de los compuestos para inhibir la interacción entre las proteínas p53 y MDM2 mediante un ensayo HTRF (homogeneous time-resolved fluorescence), en el que la MDMD2 marcada con GST recombinante se fija sobre un péptido que se asemeja a la región de la p53 que interacciona con la MDM2 (Lane y col.). La fijación de la proteína GST-MDM2 y el péptido p53 (biotinilado en su extremo N) se registra mediante la transferencia FRET (fluorescence resonance energy

transfer) entre el anticuerpo anti-GST marcado con europio (Eu) y la alofococianina conjugada con estreptavidina (APC).

El ensayo se realiza en placas de 384 hoyos de fondo plano negro (Costar), en un volumen total de 40 µl por hoyo que contiene: 90 nM péptido biotinilado, 160 ng/ml GST-MDM2, 20 nM APC-estreptavidina (PerkinElmerWallac), 2 nM anticuerpo anti-GST marcado con Eu (PerkinElmerWallac), 0,2% de albúmina de suero bovino (BSA), 1 mM ditioneitol (DTT) y 20 mM tampón Tris-borato salino (TBS) del modo siguiente: se añaden 10 µl de GST-MDM2 (640 ng/ml de solución de trabajo) en el tampón de reacción a cada hoyo. Se añaden 10 µl de los compuestos diluidos (dilución 1:5 en el tampón de reacción) a cada hoyo, se mezcla por agitación. Se añaden 20 µl de péptido p53 biotinilado (solución de trabajo 180 nM) en el tampón de reacción a cada hoyo y se mezcla en el agitador. Se incuba a 37°C durante 1 h. Se añaden 20 µl de la mezcla de APC-estreptavidina y anticuerpo anti-GST marcado con Eu (solución de trabajo 6 nM de Eu-anti-GST y solución de trabajo 60 nM de APC-estreptavidina) en tampón TBS con un 0,2% de BSA, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se realiza la lectura mediante un aparato lector de placas idóneo para la TRF a 665 y 615 nm (Victor 5, Perkin ElmerWallac). Si no se indica lo contrario, los reactivos se adquieren en Sigma Chemical Co.

Los datos actividad de algunos compuestos de los ejemplos, expresados como IC₅₀ : BSA : 0,02% (en [µM]) son los siguientes:

ej. nº	IC ₅₀ (µM con un 0,02% de BSA)	ej. nº	IC ₅₀ (µM con un 0,02% de BSA)
1	0,0296	28	0,00819
2	0,0108	30	0,0043
3	0,0163	31	0,162
4	0,0187	33	0,00822
5	0,0104	34	0,00909
6	0,0145	35	0,00525
7	0,045	36	0,0202
8	0,0536	37	0,00714
9	0,116	38	0,00421
10	0,0536	39	0,00506
11 A	0,0101	40	0,00444
11 B	0,0194	41	0,00518
12	0,0238	42	0,00509
13	0,0142	43	0,00569
14	0,012	44	0,00486

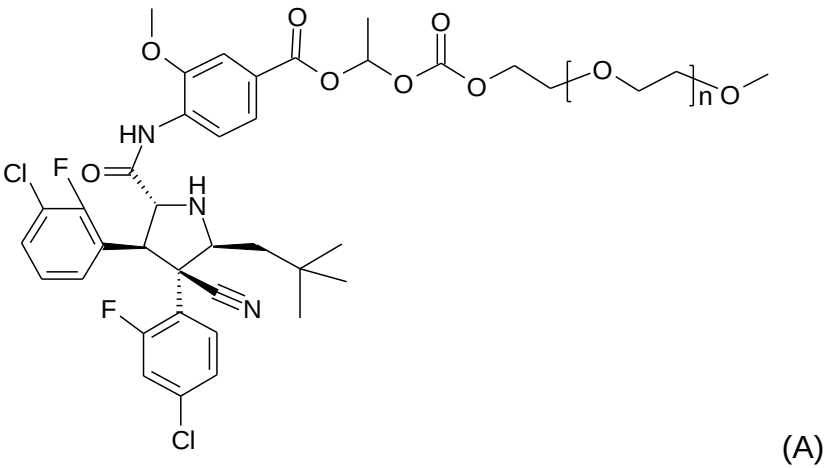
ej. nº	IC ₅₀ (µM con un 0,02% de BSA)	ej. nº	IC ₅₀ (µM con un 0,02% de BSA)
15	0,0128	45	0,00463
16	0,0134	46	0,0408
17	0,0117	47	0,0303
18	0,0131	48	0,00696
19	0,0514	49	0,0801
20	0,00584	50	0,0265
21	0,0435	51	0,00514
22	0,00713	52	0,0267
23	0,011	53	0,0034
24	0,00439	54	0,00421
26	0,00582	55	0,00475

Ejemplo 57

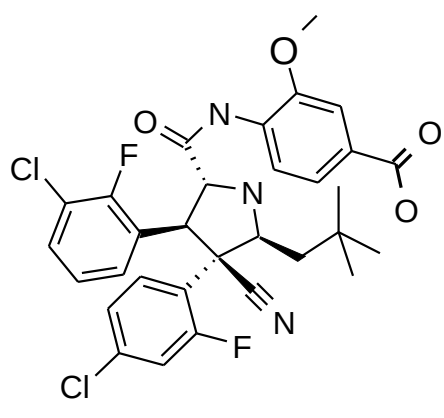
Solubilidad y datos de PK

Los compuestos de la presente invención tienen una solubilidad y no variabilidad respecto al PK superiores si se comparan con sus compuestos originales no esterificados/no amídicos.

En lo que respecta a la solubilidad, el compuesto del ejemplo 37 (compuesto A)



tiene una solubilidad acuosa en exceso de 30 mg/ml, mientras que su compuesto original (compuesto B) que tiene la fórmula



tiene una solubilidad acuosa inferior a 1 µg/ml.

Datos de PK

El compuesto A se administra por vía intravenosa (bolo i.v.) en una concentración de dosis de 1 mg/kg equivalentes de fármaco activo (4,37 mg/kg de profármaco). El compuesto A y el compuesto B se cuantifican en plasma por métodos CL-EM/EM selectivos, con límites inferiores de cuantificación de 1 ng/ml y 5 ng/ml, respectivamente.

Los principales resultados (media, n = 2) son los siguientes:

Datos PK del compuesto A (profármaco):

4,37 mg/kg por vía i.v. (equivalentes a 1 mg/kg de compuesto original activo) (n = 2): C_{max} = 142000 ng/ml, vida media terminal aparente t_{1/2} = 2,59 h, AUC (0-inf) = 108000 (ng•h)/ml, AUC (0-tlast) = 108000 (ng•h)/ml, CL = 0,709 ml/min•kg y V_{ss} = 0,0235 L/kg.

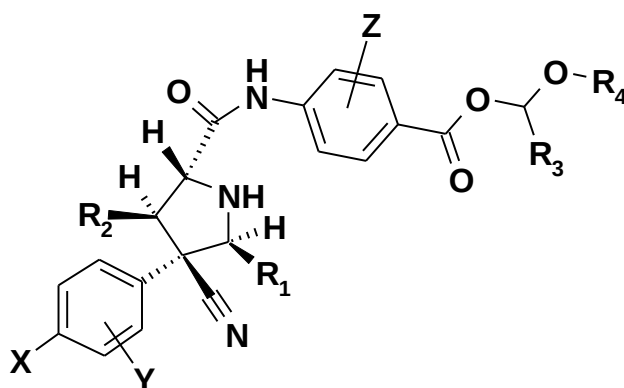
Datos PK del compuesto B (fármaco activo):

4,37 mg/kg del compuesto A por vía i.v. (equivalentes a 1 mg/kg de compuesto original activo) (n = 2): C_{max} = 4390 ng/ml, vida media terminal aparente t_{1/2} = 5,07 h, AUC (0-inf) = 21600 (ng•h)/ml y AUC (0-tlast) = 20900 (ng•h)/ml.

En conclusión, el profármaco presenta una eliminación y un volumen de distribución muy bajos en el plasma, asociados con una vida media moderada. Se consigue una conversión significativa en fármaco activo. Además, en la orina se recupera solamente una cantidad muy pequeña de profármaco o de fármaco activo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



(I)

en la que:

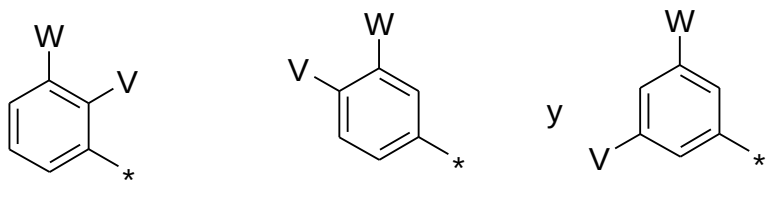
X se elige entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, ciano, nitro, etinilo, ciclopropilo, metilo, etilo, isopropilo, vinilo y metoxi,

Y es de uno a cuatro restos elegidos con independencia entre el grupo formado por H, F, Cl, Br, I, CN, OH, nitro, alquilo inferior, cicloalquilo, alcoxi inferior, alquenilo inferior, cicloalquenilo, alquinilo inferior,

Z es alcoxi inferior,

R₁ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, alquenilo inferior, alquenilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido,

R₂ es un fenilo sustituido elegido entre:

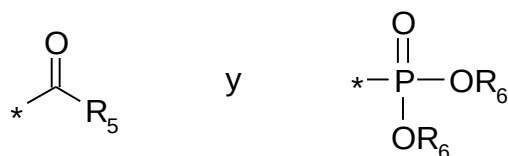


W es F, Cl o Br,

V es H o F,

R₃ se elige entre el grupo formado por hidrógeno, alquilo inferior y alquilo inferior sustituido,

R₄ se elige entre el grupo formado por:



R₅ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, heterociclo, heterociclo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, aminoácidos naturales y no naturales, -(OCH₂CH₂)_n-OH, -(OCH₂CH₂)_n-OCH₃, -(NCH₂CH₂)_n-OH, -(NCH₂CH₂)_n-OCH₃ y -(OCH₂CH₂)_n-OP(O)(OR₆)₂, en los que n es un número de 3 a 45,

R₆ es hidrógeno o bencilo; o

una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

X se elige entre H, F y Cl,

Y se elige entre H, F y Cl,

R₁ es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido,

R₃ es hidrógeno o alquilo inferior,

R₅ se elige entre el grupo formado por alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, aminoácidos naturales y no naturales, -(OCH₂CH₂)_n-OH, -(OCH₂CH₂)_n-OCH₃, -(NCH₂CH₂)_n-OH, -(NCH₂CH₂)_n-OCH₃, -(OCH₂CH₂)_n-OP(O)(OR₆)₂, en los que n es un número de 3 a 45 y

R₆ es hidrógeno; o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre el grupo formado por:

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(etil(isopropil)carbamoilo)etilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de di-tert-butoxi-fosforiloximetilo,

4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-[bis-(2-metoxi-etil)-carbamoilo]etilo,

4-metil-piperazina-1-carboxilato de 1-(4-(((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoilo)etilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-acetoxietilo,

Rac-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(isobutiriloxi)etilo, 4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de acetoximetilo, 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(ciclohexiloxicarbonilo)etilo, Rac-4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(isopropoxicarbonilo)etilo, morfolina-4-carboxilato de 1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentil-pirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etilo y morfolina-4-carboxilato de (R)-1-(4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo.

4. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre el grupo formado por: morfolina-4-carboxilato de (S)-1-(4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo, Rac-4-(1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)etil) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-tert-butilo, diclorhidrato del piperazina-1-carboxilato de 1-(4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo, Rac-1,1-dioxo-tiomorfolina-4-carboxilato de 1-(4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoiloxi)-etilo, 4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-(2,2-dimetil-[1,3]-dioxolan-4-ilmetilcarbamoiloxi)-etilo, 4-(((2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino)-3-metoxi-benzoato de 1-(2,3-dihidroxi-propilcarbamoiloxi)-etilo, 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbamoiloxi)-etilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxycarbonilo}-etilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxycarbonilo)-etilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-[2-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxycarbonilo]-etilo y

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 21-oxo-2,5,8,11,14,17,20,22-octaoxatetra-cosan-23-ilo.

5. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre el grupo formado por:

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carbonilo-etilo (mPEG, P.M. promedio ~750),

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 1-(2-(benciloxi)-2-oxoetilcarbamoilo)-etilo,

ácido 2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoilo)-etoxi)carbonilamino)acético,

ácido (S)-2-[1-(4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoilo)-etoxi-carbonilamino]-pentanodioico,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-((S)-1-carboxi-etilcarbamoilo)-etilo,

ácido 2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoilo)-metoxi)-carbonilamino)-acético,

(S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoilo)-metoxi)carbonilamino)-pentanodioato de dibencilo y

ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoilo)-metoxi)carbonilamino)-pentanodioico.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre el grupo formado por:

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 15-metil-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaoxahepta-decan-14-ilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-metilo (mPEG, P.M. promedio ~750),

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2000),

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2200),

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-metilo (mPEG, P.M. promedio ~2000),

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxa-triacontan-29-ilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 24-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaixa-heptacosan-26-ilo,

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~550) y

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~1000).

7. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre el grupo formado por:

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~2000),

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~2000),

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~1000),

1-mPEG-carboniloxi-metil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoico (mPEG-NH₂, P.M. promedio ~550),

ácido (S)-2-(((4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoiloxi)metoxi)carbonilamino)-propanoico,

dibencil-4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxicarboniloximetilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxicarboniloximetilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de fosfonooximetilo; compuesto con ácido trifluoracético,

1-(((3aR,5R,6S,6aR)-5-((R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-2,2-dimetiltetrahidrofuro[3,2-d][1,3]dioxol-6-iloxi)carboniloxi)etilo 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-[(2R,3R,4R,5S)-2-((R)-1,2-dihidroxi-etil)-4,5-dihidroxi-tetrahidro-furan-3-iloxicarboniloxi]-etilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-dibenciloxifosforiloxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxicarboniloxi)-etilo y

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-(2-{2-[2-(2-fosfonooxi-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxicarboniloxi)-etilo.

8. Un compuesto de la reivindicación 1, elegido entre el grupo formado por:

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-[2-(2-{2-[2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-etoxi}-etoxi)-etoxicarboniloxi]-etilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 15-metil-12-oxo-2,5,8,11,13-pentaoxahexa-decan-14-ilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo,

4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 27-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,26,28-decaoxa-triacontan-29-ilo,

4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 24-oxo-2,5,8,11,14,17,20,23,25-nonaoxaheptacosan-26-ilo y

1-mPEG-carboniloxi-etil-amida del ácido 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino}-3-metoxi-benzoico.

9. El compuesto según la reivindicación 1, el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13,16,19-heptaoxaicosilo.

10. El compuesto según la reivindicación 1, el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]amino}-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2000).

11. El compuesto según la reivindicación 1, el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-etilo (mPEG, P.M. promedio ~2200)

12. El compuesto según la reivindicación 1, el 4-[[[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluor-fenil)-4-(4-cloro-2-fluor-fenil)-4-ciano-5-(2,2-dimetil-propil)-pirrolidina-2-carbonil]-amino]-3-metoxi-benzoato de 1-mPEG-carboniloxi-metilo (mPEG, P.M. promedio ~2000).

13. El compuesto según la reivindicación 1, el 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-cloro-2-fluorfenil)-4-(4-cloro-2-fluorfenil)-4-ciano-5-neopentilpirrolidina-2-carboxamido)-3-metoxibenzoato de 3-oxo-2,4,7,10,13-pentaoxatetradecilo.

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el uso de medicamento.

15. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 y un vehículo terapéuticamente inerte.

16. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el tratamiento del cáncer.

17. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para el tratamiento o la profilaxis del cáncer.

19. Un método para el tratamiento del cáncer, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13.

20. Los nuevos compuestos, composiciones, métodos y usos sustancialmente tal como se han descrito.

From the INTERNATIONAL BUREAU

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

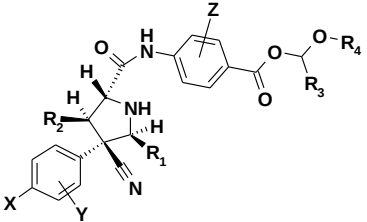
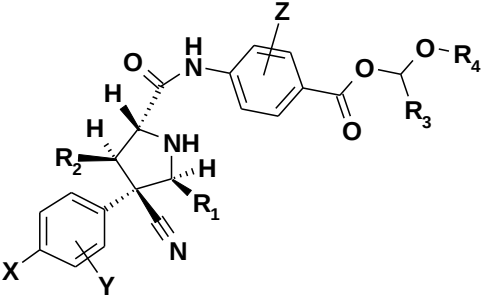
To:

BEYERMANN, Jochen
Grenzacherstrasse 124
CH-4070 Basel
SUISSE

Date of mailing (<i>day/month/year</i>) 16 June 2014 (16.06.2014)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 30847 WO	
International application No. PCT/EP2013/054920	International filing date (<i>day/month/year</i>) 12 March 2013 (12.03.2013)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☐ the applicant	☐ the inventor	☐ the agent
☐ the common representative		
Name and Address	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☒ the person	☐ the name	☐ the address
☐ the nationality		
☐ the residence		
Name and Address FISHLOCK, Daniel Klingelbergstrasse 91 CH-4056 Basel Switzerland	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	E-mail address ☐ Notifications by e-mail authorized	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 2 is now recorded as applicant for US only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☐ the International Preliminary Examining Authority	
☐ the International Searching Authority	☒ the designated Offices concerned	
☐ the Authority(ies) specified for supplementary search	☐ the elected Offices concerned	
	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Righetto Norbert e-mail pt05.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 05
Facsimile No. +41 22 338 89 75	

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO		PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-06-14		 (I)	
(51) Clasificación Internacional: C07D 207/16			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): BARTKOVITZ, David Joseph; CHU, Xin-Jie; VU, Binh Thanh; ZHAO, Chunlin y FISHLOCK, Daniel.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/611,200	15-03-12	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 15-10-14		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 19-09-13	
Fecha de presentación de la solicitud: 12-03-13		No. Publicación: WO 2013/135648 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2013/054920			
(54) Título: PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUÍDAS.			
(57) Resumen:			
Resumen.- Se proporcionan compuestos de la fórmula (I)  (I) en la que X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados aquí definidos, y enantiómeros y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; así como métodos para sintetizar dichos compuestos, métodos para preparar composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su utilización para el tratamiento del cáncer. Sector: Química farmacéutica.			

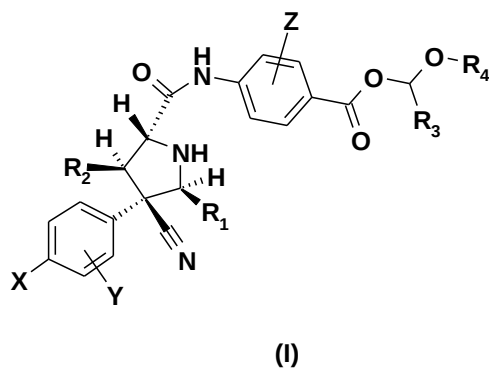
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS		PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____	
(21) No. de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 25-06-14	
(51) Clasificación Internacional: C07D 207/16			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): BARTKOVITZ, David Joseph; CHU, Xin-Jie; VU, Binh Thanh; ZHAO, Chunlin y FISHLOCK, Daniel.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/611,200	15-03-12	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 15-10-14		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 19-09-13	
Fecha de presentación de la solicitud: 12-03-13		No. publicación: WO 2013/135648 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2013/054920			
(54) Título: PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUÍDAS.			

 SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) No. de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-06-14 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/611,200 (32) Fecha 15-03-12 (33) País US (51) Int Cl: C07D 207/16 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (72) Inventor(es): BARTKOVITZ, David Joseph; CHU, Xin-Jie; VU, Binh Thanh; ZHAO, Chunlin y FISHLOCK, Daniel. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 15-10-14 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 12-03-13 No. de solicitud: PCT/EP2013/054920 (87) Publicación internacional Fecha: 19-09-13 No. publicación: WO 2013/135648 A1	
(54) Titulo: “PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUÍDAS”	

Resumen - Reivindicación(es):

Resumen.-

Se proporcionan compuestos de la fórmula (I)



en la que X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados aquí definidos, y enantiómeros y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; así como métodos para sintetizar dichos compuestos, métodos para preparar composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su utilización para el tratamiento del cáncer.

Sector: Química farmacéutica.

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

(19) World Intellectual Property
Organization

International Bureau

(43) International Publication Date
19 September 2013 (19.09.2013)



(10) International Publication Number
WO 2013/135648 A1



(51) International Patent Classification:

C07D 207/16 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) A61K 31/4035 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07F 9/572 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2013/054920

(22) International Filing Date:

12 March 2013 (12.03.2013)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/611,200 15 March 2012 (15.03.2012) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(71) Applicants (for US only): **BARTKOVITZ, David Joseph** [US/US]; 21 Povershon Road, Nutley, New Jersey 07110 (US). **CHU, Xin-Jie** [US/US]; 21 Riker Hill Road, Livingston, New Jersey 07039 (US). **VU, Binh Thanh** [US/US]; 1 Willow Lane, North Caldwell, New Jersey 07006 (US). **ZHAO, Chunlin** [US/CN]; 590 Ruiqing Road, Zhangjiang East Campus, Pudong, Shanghai 201201 (CN).

(72) Inventor: **FISHLOCK, Daniel**; Klingelbergstrasse 91, CH-4056 Basel (CH).

(74) Agent: **BEYERMANN, Jochen**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

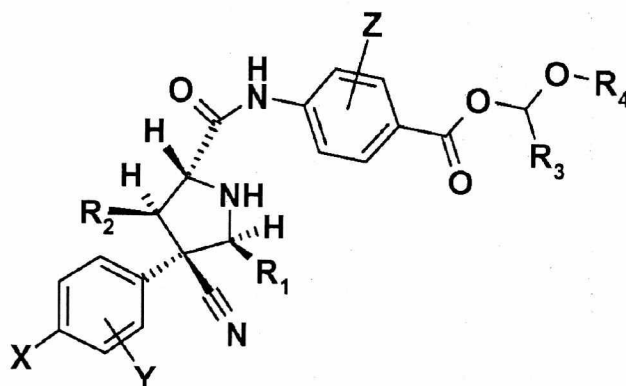
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: SUBSTITUTED PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDES



(I)

(57) Abstract: There are provided compounds of formula (I) wherein X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ and R₄ are as described herein, and enantiomers and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof; as well as methods for making such compounds, pharmaceutical compositions comprising said compounds, and their use in the treatment of cancer.

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-06-24-336
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Sello
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

13 de junio de 2012

PTAS

103644224

GEORGE W. JOHNSTON
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
PATENT LAW DEPARTMENT
340 KINGSLAND STREET
NUTLEY, NJ 07110

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO EL NUMERO DE ROLLO Y MICROFICHA CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON LA SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 05/07/2012

ROLLO /MICROFICHA: 028206 / 0813

NUMERO DE PAGINAS: 4

RESUMEN: TRASPASO DEL INTERES DE LOS CEDENTES (VER DOCUMENTO PARA DETALLES).

NUMERO DE EXPEDIENTE: CASO 30847 US

CEDENTE:

BARTKOVITZ, DAVID JOSEPH

FECHA DEL DOCUMENTO: 03/14/2012

CEDENTE:

CHU, XIN-JIE

FECHA DEL DOCUMENTO: 03/14/2012

CEDENTE:

VU, BINH THANH

FECHA DEL DOCUMENTO: 03/14/2012

CEDENTE:

ZHAO, CHUNLIN

FECHA DEL DOCUMENTO: 03/14/2012

CESIONARIO:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

340 KINGSLAND STREET

NUTLEY, NJ 07110

NUMERO DE SOLICITUD: 61611200

FECHA DE PRESENTACIÓN: 03 / 15 /2012

NUMERO DE PATENTE:

FECHA DE EXPEDICIÓN:

TITULO: PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS

SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO

DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

TRASPASO

POR CUANTO, nosotros, David Joseph Bartkovitz, Xin-Jie Chu, Binh Thanh Vu, Chunlin Zhao, (Cedentes) hemos inventado una o más invenciones nuevas y útiles, descritas y reivindicadas en solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada como Expediente Caso No. 30847 US, llamada

PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS

POR CUANTO, HOFFMANN-LA-ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y que tiene su domicilio social en Nutley, New Jersey, desea adquirir el interés completo en y de dicha invención, dicha solicitud y Patente para ser obtenida por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, por una consideración buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, hemos vendido, cedido y transferido, y por el presente vendemos, cedemos y transferimos a HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionario), y a los representantes, sucesores legales de dicho Cesionario, todo derecho, título e interés, para todo el mundo, en y de dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad según la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como Expediente Caso No. 30847 US y las patentes, tanto nacionales como extranjeras, que pudiesen o resulten de ello incluyendo el derecho a reivindicar respecto a cualquier solicitud de patente y patentes de los Estados Unidos y extranjeras subsiguientes, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo el estatuto de los Estados Unidos y convención o tratado internacional; y por el presente autorizamos y solicitamos la expedición de dichas patentes, nacionales y extranjeras, conforme a los términos de este Acuerdo.

POR DICHA CONSIDERACIÓN, por el presente acordamos y convenimos con dicho Cesionario que no ejecutaremos ningún escrito o haremos ninguna acción que entre en conflicto con el presente, y que en cualquier momento que se nos solicite, sin ninguna consideración adicional, pero a expensas de dicho Cesionario, ejecutaremos dichos traspasos adicionales y otros escritos y haremos dichas acciones adicionales según dicho Cesionario considere necesario o deseable para perfeccionar el disfrute del Cesionario de este otorgamiento, y prestaremos toda la

asistencia necesaria para hacer la solicitud y obtener Patente provisional, original, continuación, continuación en parte, divisional, reexpedida, re-examinada o extendida de los Estados Unidos o de cualquier país extranjero sobre dicha invención, y ejecutar los derechos o escogencias en acción que se acumulen como resultado de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero sin limitarse a, dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda dichas solicitudes o patentes, y ejecutaremos declaraciones preliminares y otros afidávits, entendiéndose que el acuerdo y convenio anterior será obligatorio y entrará en vigencia para beneficio de los cesionarios y representantes legales de todas las partes del presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmamos como sigue:

Fecha: 3 / 14 / 2012

Firma: (ilegible)

David Joseph Bartkovitz

En presencia de:

Firma: Bettyann Hedemus

Nombre: Bettyann Hedemus

Fecha: 3 / 14 / 2012

Firma: (ilegible)

Xin-Jie Chu

En presencia de:

Firma: Bettyann Hedemus

Nombre: Bettyann Hedemus

Fecha: 3 / 14 / 2012

Firma: (ilegible)

Binh Thanh Vu

En presencia de:

Firma: Bettyann Hedemus

Nombre: Bettyann Hedemus

Fecha: 3 / 14 / 2012

Firma: (ilegible)

Chunlin Zhao

En presencia de:

Firma: Bettyann Hedemus

Nombre: Bettyann Hedemus

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de junio de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JUNE 13, 2012

PTAS

GEORGE W. JOHNSTON
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
PATENT LAW DEPARTMENT
340 KINGSLAND STREET
NUTLEY, NJ 07110

103644224

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 05/07/2012

REEL/FRAME: 028206/0813
NUMBER OF PAGES: 4

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 30847 US

ASSIGNOR:
BARTKOVITZ, DAVID JOSEPH

DOC DATE: 03/14/2012

ASSIGNOR:
CHU, XIN-JIE

DOC DATE: 03/14/2012

ASSIGNOR:
VU, BINH THANH

DOC DATE: 03/14/2012

ASSIGNOR:
ZHAO, CHUNLIN

DOC DATE: 03/14/2012

ASSIGNEE:
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
340 KINGSLAND STREET
NUTLEY, NEW JERSEY 07110

APPLICATION NUMBER: 61611200

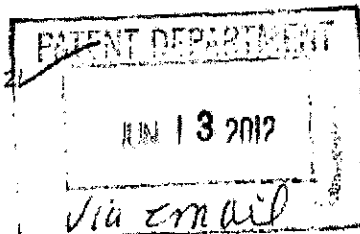
FILING DATE: 03/15/2012

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: SUBSTITUTED PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDES

P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 - WWW.USPTO.GOV



ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT

WHEREAS, WE, David Joseph Bartkovitz, Xin-Jie Chu, Binh Thanh Vu, Chunlin Zhao, (Assignors) have invented one or more new and useful inventions, described and claimed in application for United States Patent and identified as Case Docket No. 30847 US, entitled

SUBSTITUTED PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDES

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency whereof is hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as Case Docket No. 30847 US and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

FOR SAID CONSIDERATION, we also covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or chooses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

IN WITNESS WHEREOF we sign as follows:

Date: 3/14/12

Sign: David Joseph Bartkovitz
David Joseph Bartkovitz

In the presence of:

Sign: Bettyann HeDEMUS

Print Name: BETTYANN HEDEMUS

Date: 3/14/2012

Sign: Xin-Jie Chu
Xin-Jie Chu

In the presence of:

Sign: Bettyann HeDEMUS

Print Name: BETTYANN HEDEMUS

Date: 3-14-2012

Sign: Binh Thanh Vu
Binh Thanh Vu

In the presence of:

Sign: Bettyann HeDEMUS

Print Name: BETTYANN HEDEMUS

Date: 3/14/2012

Sign: Chunlin Zhao
Chunlin Zhao

In the presence of:

Sign: Bettyann HeDEMUS

Print Name: BETTYANN HEDEMUS

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-06-24-335
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Sello
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

13 de junio de 2012

PTAS

103644225

GEORGE W. JOHNSTON
340 KINGSLAND STREET
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
NUTLEY, NJ 07110

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO EL NUMERO DE ROLLO Y MICROFICHA CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON LA SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 05/07/2012

ROLLO /MICROFICHA: 028206 / 0830

NUMERO DE PAGINAS: 3

RESUMEN: TRASPASO DEL INTERES DE LOS CEDENTES (VER DOCUMENTO PARA
DETALLES).

NUMERO DE EXPEDIENTE: CASO 30847 US

CEDENTE:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

FECHA DEL DOCUMENTO: 03/26/2012

CESIONARIO:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

GRENZACHERSTRASSE 124

UNA SOCIEDAD SUIZA

CH-4070 BASILEA, SUIZA

NUMERO DE SOLICITUD: 61611200

FECHA DE PRESENTACIÓN: 03 / 15 /2012

NUMERO DE PATENTE:

FECHA DE EXPEDICIÓN:

TITULO: PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS

SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO

DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

TRASPASO

HOFFMANN-LA-ROCHE INC. (Cedente), una sociedad del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, por el presente traspasa a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basilea, Suiza

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. Serial 61/611,200, presentada el 15 de marzo de 2012, llamada

PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS

por David Joseph Bartkovitz, Xin-Jie Chu, Binh Thanh Vu, y Chunlin Zhao,

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud, No. Serial 61/611,200 como prioridad.

El presente traspaso es para, pero no se limita a, los siguientes países y es por una consideración buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente:

Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazajstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Holanda, Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Venezuela.

El Cedente expresamente traspasa al Cesionario el derecho a presentar solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de la solicitud(es) de patente de los EE.UU. anteriores traspasada por el Cedente en este Traspaso. El Cedente acuerda suscribir cualquier traspaso y escritos adicionales así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar los derechos plenos de este Traspaso.

Nutley, New Jersey, EE.UU.

Hoffmann-La Roche Inc. (Cedente)

Fecha: 26 de marzo de 2012

Por:	(firma: ilegible)	(firma: ilegible)
	George W. Johnston	Atestado por:
	(Vicepresidente)	Bettyann Hedemus

Basilea, Suiza

Hoffmann-La Roche Inc. (Cesionario)

Fecha: 10 de abril de 2012

Por:	(firma: ilegible)	(firma: ilegible)	(firma: ilegible)
	Antonio Natoli	Susanne Amann	Atestado por:
	(Titular del Poder y Mandatario)	Ursula Herzog	

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de junio de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA

ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

JUNE 13, 2012

PTAS

GEORGE W. JOHNSTON
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
PATENT LAW DEPARTMENT
340 KINGSLAND STREET
NUTLEY, NJ 07110

103644225

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 05/07/2012 ✓

REEL/FRAME: 028206/0830
NUMBER OF PAGES: 3 ✓

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 30847 US ✓

ASSIGNOR:
HOFFMANN-LA ROCHE INC. ✓

DOC DATE: 03/26/2012 ✓

ASSIGNEE:
P. HOFFMANN-LA ROCHE AG ✓
124 GRENZACHERSTRASSE
A SWISS COMPANY
CH-4070 BASEL, SWITZERLAND

APPLICATION NUMBER: 61611200 ✓

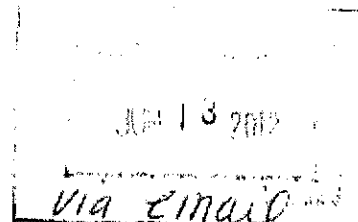
FILING DATE: 03/15/2012 ✓

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: SUBSTITUTED PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDES ✓

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION



OK on

ASSIGNMENT

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignor), a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at Nutley, New Jersey, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described and claimed in an application for United States Patent, Serial No. 61/611,200 filed on March 15, 2012 entitled

SUBSTITUTED PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDES

By David Joseph Bartkovitz, Xin-Jie Chu, Binh Thanh Vu and Chunlin Zhao,

as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application Serial No. 61/611,200 as priority.

The present assignment is for, but is not limited to, the following countries and is for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged:

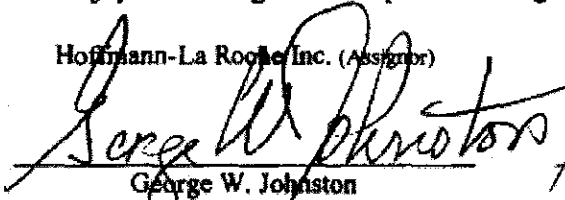
Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, Venezuela.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Nutley, New Jersey, USA
Date: March 26, 2012

Hoffmann-La Roche Inc. (Assignor)

By:

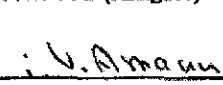

George W. Johnston
(Vice President)

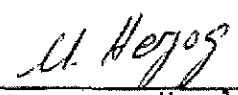

Witnessed by: Bettyann Hedemus

Basel, Switzerland
Date: April 10, 2012

F. Hoffmann-La Roche AG (Assignee)

By:

 : 
Antonio Natoli Susanne Amann
(Holder of Procuration and Mandatory)


Witnessed by: Ursula Herzog

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-06-24-334
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Sello
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

3 de abril de 2013

PTAS

502295340

GEORGE W. JOHNSTON
340 KINGSLAND STREET
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
NUTLEY, NJ 07110

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO EL NUMERO DE ROLLO Y MICROFICHA CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON LA SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 04/02/2013

ROLLO /MICROFICHA: 030132 / 0628

NUMERO DE PAGINAS: 3

RESUMEN: TRASPASO DEL INTERES DE LOS CEDENTES (VER DOCUMENTO PARA
DETALLES).

NUMERO DE EXPEDIENTE: CASO 30847 US1

CEDENTE:

FISHLOCK, DANIEL

FECHA DEL DOCUMENTO: 03/25/2013

CESIONARIO:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

340 KINGSLAND STREET

NUTLEY, NJ 07110

NUMERO DE SOLICITUD: 13785267

FECHA DE PRESENTACIÓN: 03 / 05 /2013

NUMERO DE PATENTE:

FECHA DE EXPEDICIÓN:

TITULO: PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS

SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO

DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

TRASPASO

POR CUANTO, yo, Daniel Fishlock (Cedente(s) junto con David Joseph Bartkovitz, Xin-Jie Chu, Binh Thanh Vu, Chunlin Zhao, he inventado una o más invenciones nuevas y útiles, descritas en solicitud para Patente de los Estados Unidos e identificada como Solicitud de los EE.UU. No. 13/785,267, presentada el 5 de marzo de 2013, llamada

PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS

POR CUANTO, HOFFMANN-LA-ROCHE INC., una sociedad organizada y existente bajo y en virtud de las leyes del Estado de New Jersey, y que tiene su domicilio social en Nutley, New Jersey, desea adquirir el interés completo en y de dicha invención, dicha solicitud y Patente para ser obtenida por lo tanto;

AHORA, POR LO TANTO, por una consideración buena y valiosa, el recibo y suficiencia de lo cual se reconoce por el presente, hemos vendido, cedido y transferido, y por el presente vendemos, cedemos y transferimos a HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Cesionario), y a los representantes, sucesores legales de dicho Cesionario, todo derecho, título e interés, para todo el mundo, en y de dicha invención y dicha solicitud, así como cualquier solicitud subsiguiente que reivindique prioridad según la fecha de presentación de dicha solicitud identificada como Solicitud de los EE.UU. No. 13/785,267, presentada el 5 de marzo de 2013, y las patentes, tanto nacionales como extranjeras, que pudiesen o resulten de ello incluyendo el derecho a reivindicar respecto a cualquier solicitud de patente y patentes de los Estados Unidos y extranjeras subsiguientes, la fecha de prioridad de dicha solicitud bajo el estatuto de los Estados Unidos y convención o tratado internacional; y por el presente autorizamos y solicitamos la expedición de dichas patentes, nacionales y extranjeras, conforme a los términos de este Acuerdo.

SEGÚN DICHA CONSIDERACIÓN, por el presente acordamos y convenimos con dicho Cesionario que no ejecutaremos ningún escrito o haremos ninguna acción que entre en conflicto con el presente, y que en cualquier momento que se nos solicite, sin ninguna consideración adicional, pero a expensas de dicho Cesionario, ejecutaremos dichos traspasos adicionales y otros escritos y haremos dichas acciones adicionales según dicho Cesionario considere necesario o deseable para perfeccionar el disfrute del Cesionario de este otorgamiento, y prestaremos toda la

asistencia necesaria para hacer la solicitud y obtener Patente provisional, original, continuación, continuación en parte, divisional, reexpedida, re-examinada o extendida de los Estados Unidos o de cualquier país extranjero sobre dicha invención, y ejecutar los derechos o escogencias en acción que se acumulen como resultado de dichas solicitudes o patentes, incluyendo pero sin limitarse a, dar testimonio en cualquier procedimiento o transacción que comprenda dichas solicitudes o patentes, y ejecutaremos declaraciones preliminares y otros afidávits, entendiéndose que el acuerdo y convenio anterior será obligatorio y entrará en vigencia para beneficio de los cesionarios y representantes legales de todas las partes del presente.

EN TESTIMONIO DE LO CUAL, firmamos como sigue:

Firma: (ilegible)

Fecha: 25 de marzo de 2013

Daniel Fishlock

En presencia de:

Firma: (ilegible)

Nombre: (ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de junio de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APRIL 3, 2013

PTAS

GEORGE W. JOHNSTON
340 KINGSLAND STREET
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
NUTLEY, NJ 07110

502295340

**UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT**

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 04/02/2013

REEL/FRAME: 030132/0628
NUMBER OF PAGES: 3

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: 30847 US1

ASSIGNOR:
FISHLOCK, DANIEL

DOC DATE: 03/25/2013

ASSIGNEE:
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
340 KINGSLAND STREET
NUTLEY, NEW JERSEY 07110

APPLICATION NUMBER: 13785267

FILING DATE: 03/05/2013

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: SUBSTITUTED PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDES

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT

WHEREAS, I, Daniel Fishlock (Assignor(s) together with David Joseph Bartkovitz, Xin-Jie Chu, Binh Thanh Vu, Chunlin Zhao, have invented one or more new and useful inventions, described in application for United States Patent identified U.S. Application No. 13/785,267, filed on March 5, 2013, entitled

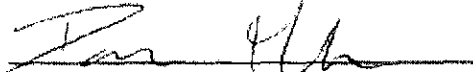
SUBSTITUTED PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDES

WHEREAS, HOFFMANN-LA ROCHE INC., a corporation organized and existing under and by virtue of the laws of the State of New Jersey, and having its principal place of business at Nutley, New Jersey, is desirous of acquiring the entire interest in and to said invention, said application and the Patent to be obtained therefor;

NOW, THEREFORE, for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency whereof is hereby acknowledged, we have sold, assigned, and set over, and by these presents do hereby sell, assign, and set over unto the said HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignee), and said Assignee's legal representatives, successors, the entire right, title and interest, for the whole world, in and to said invention and said application, as well as any subsequent application which claims priority based upon the filing date of said application identified as U.S. Application No. 13/785,267, filed on March 5, 2013, and the patents, both domestic and foreign, that may or shall result therefrom including the right to claim in respect of any subsequent United States and foreign patent applications and patents, the priority date of said application under any United States statute and international convention or treaty; and we do hereby authorize and request the issuance of said patents, domestic and foreign, conformably to the terms of this Agreement.

FOR SAID CONSIDERATION, we also covenant and agree with the said Assignee that we will not execute any writing or do any act whatsoever conflicting with these presents, and that we will at any time upon request, without further or additional consideration, but at the expense of the said Assignee, execute such additional assignments and other writings and do such additional acts as said Assignee may deem necessary or desirable to perfect the Assignee's enjoyment of this grant, and render all necessary assistance in making application for and obtaining provisional, original, continuation, continuation-in-part, divisional, reissued, re-examined or extended Patent of the United States or of any and all foreign countries on said invention, and in enforcing any rights or chooses in action accruing as a result of such applications or patents, including but not limited to, giving testimony in any proceedings or transactions involving such applications or patents, and executing preliminary statements and other affidavits, it being understood that the foregoing covenant and agreement shall bind and inure to the benefit of the assigns and legal representatives of all parties hereto.

IN WITNESS WHEREOF we sign as follows:

Sign: 
Daniel Fishlock

Date: 25 March 2013

In the presence of:

Sign: 

Print Name: Zielinski

560262

TRADUCCION OFICIAL No. 2014-06-24-333
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Sello
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Subsecretario de Comercio para Propiedad Intelectual y
Director de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

22 de abril de 2013

PTAS

502317389

GEORGE W. JOHNSTON
340 KINGSLAND STREET
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
NUTLEY, NJ 07110

OFICINA DE MARCAS Y PATENTES DE LOS ESTADOS UNIDOS
NOTIFICACION DE REGISTRO DE UN DOCUMENTO DE TRASPASO

EL DOCUMENTO ADJUNTO HA SIDO REGISTRADO POR LA SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO DE LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS. UNA COPIA COMPLETA ESTA DISPONIBLE EN LA OFICINA DE BUSQUEDA DE TRASPASOS BAJO EL NUMERO DE ROLLO Y MICROFICHA CUYAS REFERENCIAS SE INDICAN A CONTINUACION.

POR FAVOR REVISE TODA LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION. LA INFORMACION CONTENIDA EN ESTA NOTIFICACION DE REGISTRO REFLEJA LOS DATOS PRESENTES EN EL SISTEMA DE TRASPASOS DE PATENTES Y MARCAS. SI USTED ENCUENTRA ERRORES O TIENE PREGUNTAS RELACIONADAS CON ESTA NOTIFICACION, PUEDE COMUNICARSE CON LA SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO EN EL TELEFONO 571-272-3350. POR FAVOR ENVIE SU SOLICITUD DE CORRECCION A: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

FECHA DE REGISTRO: 04/19/2013

ROLLO /MICROFICHA: 030251 / 0255

NUMERO DE PAGINAS: 2

RESUMEN: TRASPASO DEL INTERES DE LOS CEDENTES (VER DOCUMENTO PARA DETALLES).

NUMERO DE EXPEDIENTE: CASO 30847 US1

CEDENTE:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

FECHA DEL DOCUMENTO: 04/02/2013

CESIONARIO:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

GRENZACHERSTRASSE 124

BASILEA, SUIZA CH-4070

NUMERO DE SOLICITUD: 13785267

FECHA DE PRESENTACIÓN: 03 / 05 /2013

NUMERO DE PATENTE:

FECHA DE EXPEDICIÓN:

TITULO: PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS

SUCURSAL DE REGISTROS DE TRASPASO

DIVISION DE REGISTROS PUBLICOS

TRASPASO

HOFFMANN-LA-ROCHE INC. (Cedente), una sociedad del Estado de New Jersey, Estados Unidos de América, que tiene su lugar principal de negocios en Nutley, New Jersey, Estados Unidos de América, por el presente traspasa a

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Cesionario)
124 Grenzacherstrasse, CH-4070, Basilea, Suiza

todo su derecho, título e interés para todos los países del mundo excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, en y de la invención descrita y reivindicada en una solicitud para Patente de los Estados Unidos, No. Serial 13/785,267, presentada el 5 de marzo de 2013, llamada

PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUIDAS

por David Joseph Bartkovitz, Xin-Jie Chu, Daniel Fishlock, Binh Thanh Vu, y Chunlin Zhao,

así como en cualquier solicitud(es) subsiguiente en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, solicitud(es) subsiguiente que reivindica esta solicitud, No. Serial 13/785,267, como prioridad.

El Cedente expresamente traspasa al Cesionario el derecho a presentar solicitudes de patente correspondientes en todos los países del mundo, excepto los Estados Unidos de América y sus territorios y posesiones, y a reivindicar la fecha de prioridad bajo cualquier tratado o convención internacional de cualquiera de la solicitud(es) de patente de los EE.UU. anteriores traspasada por el Cedente en este Traspaso. El Cedente acuerda suscribir cualquier traspaso y escritos adicionales así como llevar a cabo cualquier acto adicional necesario para permitirle al Cesionario disfrutar los derechos plenos de este Traspaso.

Nutley, New Jersey, EE.UU.

Hoffmann-La Roche Inc. (Cedente)

Fecha: 2 de abril de 2013

Por: (firma: ilegible)

(firma: ilegible)

George W. Johnston
(Vicepresidente)

Atestado por:
Paula Nee

Basilea, Suiza

Fecha: 11 de abril de 2013

Hoffmann-La Roche Inc. (Cesionario)

Por: (firma: ilegible) (firma: ilegible) (firma: ilegible)

Antonio Natoli Susanne Amann Atestado por:
(Titular del Poder y Mandatario) Ina Gengelbach

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 24 de junio de 2014, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA


ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APRIL 22, 2013

PTAS

GEORGE W. JOHNSTON
340 KINGSLAND STREET
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
NUTLEY, NJ 07110

502317389

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 04/19/2013

REEL/FRAME: 030251/0255
NUMBER OF PAGES: 2

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNORS INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).

DOCKET NUMBER: CASE 30847 US1

ASSIGNOR:

HOFFMANN-LA ROCHE INC.

DOC DATE: 04/02/2013

ASSIGNEE:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG
GRENZACHERSTRASSE 124
BASEL, SWITZERLAND CH-4070

APPLICATION NUMBER: 13785267

FILING DATE: 03/05/2013

PATENT NUMBER:

ISSUE DATE:

TITLE: SUBSTITUTED PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDES

ASSIGNMENT RECORDATION BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT

HOFFMANN-LA ROCHE INC. (Assignor), a corporation of the State of New Jersey, United States of America, having its principal place of business at Nutley, New Jersey, United States of America, hereby assigns to

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (Assignee)
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basle, Switzerland

all of its right, title and interest for all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, in and to the invention described in an application for United States Patent, Serial No. 13/785,267 filed on March 5, 2013 entitled

SUBSTITUTED PYRROLIDINE-2-CARBOXAMIDES

By David Joseph Bartkovitz, Xin-Jie Chu, Daniel Fishlock, Binh Thanh Vu, and Chunlin Zhao,

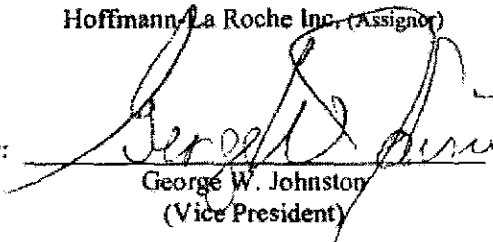
as well as in any subsequent application(s) in all countries of the world, except the United States of America and its territories and possessions, which subsequent application(s) claims this application Serial No. 13/785,267 as priority.

Assignor expressly assigns to Assignee the right to file corresponding patent applications in all countries of the world except the United States of America and its territories and possessions and to claim the priority date under any international treaty or convention of any of the above U.S. patent application(s) assigned by Assignor in this present Assignment. Assignor agrees to execute any additional assignments and writings as well as to perform any additional acts necessary to enable Assignee to enjoy the full rights of the present Assignment.

Nutley, New Jersey, USA
Date: April 2, 2013

Hoffmann-La Roche Inc. (Assignor)

By:


George W. Johnston
(Vice President)

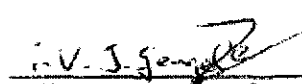
Witnessed by: Paula Nee

Basel, Switzerland
Date: 11 APR 2013

F. Hoffmann-La Roche AG (Assignee)

By:

 
Antonio Natoli Susanne Amann
(Holder of Procuration and Mandatory)


Witnessed by: Ina Gengelbach

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 3 0847 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2013/054920	International filing date (<i>day/month/year</i>) 12/03/2013	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 15/03/2012
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

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

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

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

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

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
- ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

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

6. With regard to the **drawings**,

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2013/054920

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D207/16 C07D405/12 C07D493/04 C07F9/572 A61K31/40
A61K31/4035 A61P35/00

ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D C07F A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2011/098398 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BARTKOVITZ DAVID JOSEPH [US]; CHU XIN-JIE [US]) 18 August 2011 (2011-08-18) cited in the application the whole document in particular: examples 227-474, example 475 and claim 9 ----- -/--	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 May 2013

Date of mailing of the international search report

24/05/2013

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

Papathoma, Sofia

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2013/054920

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	NUDELMAN A ET AL: "Prodrugs of butyric acid. Novel derivatives possessing increased aqueous solubility and potential for treating cancer and blood diseases", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 36, no. 1, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 63-74, XP004372819, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/S0223-5234(00)01199-5 the whole document in particular: abstract, figure 2 and tables I and II. -----	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2013/054920

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011098398 A1	18-08-2011	AR 080143 A1	14-03-2012
		AU 2011214506 A1	16-08-2012
		CA 2788236 A1	18-08-2011
		CN 102753522 A	24-10-2012
		CR 20120410 A	05-09-2012
		EP 2534132 A1	19-12-2012
		KR 20120119922 A	31-10-2012
		PE 15322012 A1	26-11-2012
		SG 182763 A1	30-08-2012
		TW 201136892 A	01-11-2011
		US 2010152190 A1	17-06-2010
		WO 2011098398 A1	18-08-2011

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

15.1.14 bs

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2013/054920

International filing date (day/month/year)
12.03.2013

Priority date (day/month/year)
15.03.2012

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D207/16 C07D405/12 C07D493/04 C07F9/572 A61K31/40 A61K31/4035 A61P35/00

Applicant
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items:

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

2. FURTHER ACTION

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Papathoma, Sofia

Telephone No. +49 89 2399-7536



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2013/054920

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
 - a. (means)
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - b. (time)
 - ☐ in the international application as filed
 - ☐ together with the international application in electronic form
 - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2013/054920

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-20</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

This Written Opinion is based on the following application documents:

Description, Pages:

1-69 as originally filed

Claims, Numbers:

1-20 as originally filed

The present application relates to pyrrolidine-2-carboxamides useful in the treatment of cancer.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following documents:

- D1 WO 2011/098398 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BARTKOVITZ DAVID JOSEPH [US]; CHU XIN-JIE [US]) 18 August 2011 (2011-08-18) cited in the application
- D2 NUDELMAN A ET AL: "Prodrugs of butyric acid. Novel derivatives possessing increased aqueous solubility and potential for treating cancer and blood diseases", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 36, no. 1, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 63-74, XP004372819, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/S0223-5234(00)01199-5

Claims 16 and 19 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv) / 67.1(iv) PCT.

The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognise as patentable claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

1 Article 33(2) PCT

Document D1 relates to pyrrolidine-2-carboxamides useful in the treatment of cancer. The entities disclosed therein are characterised by the same core structure, but they lack the $-C(O)OCH(R_3)OR_4$ rest presently claimed (in the closest case e.g. compound 448, they contain a $-C(O)OH$ rest instead). The disclosure of document D1 is, therefore, not prejudicial for the novelty of present claim 1 and for the subject-matter relating to it.

Document D2 relates to prodrugs of butyric acid useful in the treatment of cancer. The entities disclosed therein are, however, structural deviant and therefore the disclosure of D2 is not prejudicial for the novelty of the entities of present claim 1.

In view of the above, compound-claim 1 and the subject-matter relating to it (i.e. dependent compound-claims 2-13, pharmaceutical-composition-claim 15, use claims 14, 16-18, method-of-treatment-claim 19 and omnibus-claim 20) are acknowledged to fulfil the requirements of Article 33(2) PCT.

2 Article 33(3) PCT

The present application relates to pyrrolidine-2-carboxamides useful in the treatment of cancer.

Document D1 also relates to pyrrolidine-2-carboxamides useful in the treatment of cancer. This document is considered to be the closest prior art.

In view of the closest prior art the technical problem underlying the present application is the provision of further compounds / pyrrolidine-2-carboxamides useful in the treatment of cancer, possibly having surprising properties in relation to the entities disclosed in the closest prior art.

This problem is claimed to be solved by the entities according to present claim 1.

These differ from the entities disclosed in D1 in their $-C(O)OCH(R_3)OR_4$ rest.

The entities of D1 are characterised in the closest case by a $-C(O)OH$ rest instead. From those, the compounds of examples 429 and 448 are two of the three compounds with the lowest IC50 values disclosed in D1 (these are the compounds of examples 428, 429 and 448 with IC50 values of 10, 3 and 17 nM respectively). In particular, the compound of example 448 is being claimed in claim 9 on its own and is in fact the "Compound B (active drug)" used in the present application (page 69) for comparison purposes.

First of all with respect to the MDM2 antagonistic activity of the claimed entities the biological data on pages 66-68 disclose IC₅₀ values of a minimum of 4.21 nM to a maximum of 80.1 nM, with the majority of the compounds having an IC₅₀ of around 4.3-14 nM.

Secondly with respect to the aqueous solubility example 37 exhibits an aqueous solubility in excess of 30 mg/ml, whereas example 448 of D1 an aqueous solubility of less than 1 ug/ml.

Thus, even if the person skilled in the art were to take into account the disclosure of document D2, relating to prodrugs of butyric acid that possess increased aqueous solubility and potential for treating cancer and blood diseases and combine it with the teaching of document D1 in order to arrive to prodrugs of the most potent compound(s) of D1 with increased water solubility, he would not be able to predict that said prodrugs not only would retain the activity of the active compound but they would also have improved IC₅₀ values, what is more he would not be able to predict all the structural variations covered by the -C(O)OCH(R₃)OR₄ rest presently claimed.

Therefore the entities according to present claim 1, and by consequence the subject-matter relating to them could be in principle acknowledged to be based on inventive step.

However, claim 1 does not only relate to the entities according to formula (I) and to pharmaceutically acceptable salts thereof, but also to "pharmaceutically acceptable esters thereof". First of all the term "pharmaceutically acceptable ester" used in claim 1 is not defined in the description (see in this respect, point VIII, 1 relating to the objections under the support aspect of Article 6 PCT). Furthermore, the claimed scope relating to the pharmaceutically acceptable esters of the compounds of the formula (I) is so broad that the question arises whether the claimed effect i.e. lower IC₅₀ values and higher solubility is retained over the whole breadth claimed.

In this respect, it is also mentioned that all the exemplified entities of the present application are characterised by: a) an X being chloro, b) a Y being fluoro at ortho-position relative to the pyrrolidine ring, c) an R₁ being a 2,2-dimethylpropyl, d) an R₂ being a 3-chloro-2-fluorophenyl, e) a Z being methoxy in ortho-position to the amido-bridging moiety and f) an R₃ being hydrogen or methyl and show variation only in respect to their R₄ substituent.

In claim 1, however, said substituents are defined in a much broader manner (see also in this respect the use of terms such as substituted heteroaryl, substituted heterocycle, etc., without further defining neither the terms heteroaryl, heterocycle etc., nor their substitution), so that again doubts arise whether the technical problem underlying the present application can be solved over the whole breadth claimed and accordingly whether the claimed effect, i.e. lower IC50 values and higher solubility is retained over the whole breadth claimed.

Consequently, since the claimed scope is defined in such a broad manner that it is questioned whether the technical problem underlying the present application can be solved over the whole breadth claimed and accordingly whether the claimed effect is retained over the whole breadth claimed, this Authority cannot at the moment express a positive opinion with respect to inventive merit.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 1 Independent compound claim 1 and by consequence the subject-matter of the present application in its entirety relates to a compound of the formula (I) also in the form of a pharmaceutically acceptable ester thereof.

First of all, the scope covered by the general term "pharmaceutically acceptable ester thereof" is unreasonably broad. Secondly and what is more the description does not define the term "pharmaceutically acceptable ester thereof", not even to the minimum.

Therefore the subject-matter of the present application relating to pharmaceutically acceptable esters of a compound of the formula (I) is considered not to be clearly defined so to fulfil the requirements of Article 6 PCT.

- 2 Claims 1 and 2 are objected under Article 6 PCT.

The terms "lower alkyl", "lower alkoxy" etc. found therein have no unambiguous meaning in its technical field - particularly in the upper number of carbon atoms - thereby rendering the scope, for which protection is sought unclear.

- 3 Claim 18 relates to "A compound according to any of claims 1 to 13 for the treatment or prophylaxis of cancer".

In the current claim wording, the purpose is not regarded as a limiting feature of the claim. The claim relates merely to a product "suitable for" said purpose. If the claim is meant to be read as claim with the medical use or therapeutic indication being a technical feature, it should be reformulated as "A compound according to any of claims 1 to 13 for use in the treatment or prophylaxis of cancer".

- 4 According to Rule 6.2(a) PCT: "claims shall not, except where absolutely necessary, rely, in respect of the technical features of the invention, on references to the description or drawings. In particular, they shall not rely on such references as "described in part....of the description" or "as illustrated in figure of the drawings"".

In this respect, claim 20 further referring to "compounds, compositions, methods and uses as described hereinbefore" can not be allowable, and should be therefore deleted.

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

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

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

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

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

10. Firma

Cancillería de Estado

Fdo.: firma ilegible

de la ciudad de Basel (Basilea)

Ruedi Eggs

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

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

ZONA SET - 3 P 12:12

Para Urcochea

UCS

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

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

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

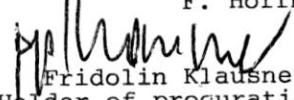
Dado y firmado

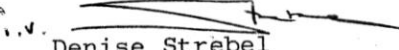
hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

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

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this *17th day of August 2009.*
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Strébel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Suiza
Basilea

{ss

El día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Stöbel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally, Fridolin Klausner and Denise Stöbel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Pro.

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz/Suisse)

This official document

2. is signed by Dr. R. Kuch

3. in his/her function as Att. Noller

4. and certified by the seal of the Gemeinde

Certified

18. Aug. 2004

5. in Basel (Bâle)

6. on

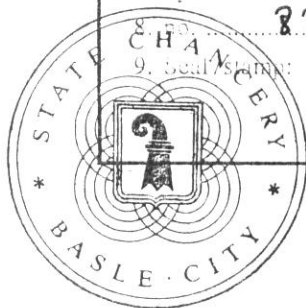
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. No. **8835 / 10 376**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:

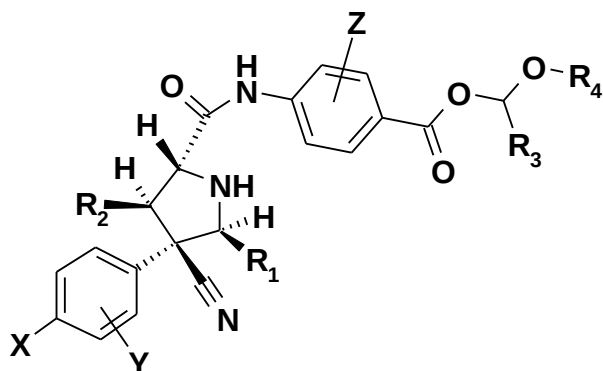
[Signature]



PIRROLIDINA-2-CARBOXAMIDAS SUSTITUÍDAS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se proporcionan compuestos de la fórmula (I)



(I)

en la que X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ y R₄ tienen los significados aquí definidos, y enantiómeros y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; así como métodos para sintetizar dichos compuestos, métodos para preparar composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su utilización para el tratamiento del cáncer.

SECTOR: Química farmacéutica.