



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 328 405**

51 Int. Cl.:
C07D 295/18 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06769822 .5**
96 Fecha de presentación : **13.04.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1874748**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.01.2008**

54 Título: **Piperazina sustituida por 2-aminocarbonil o compuestos diaza-cíclicos como moduladores del inhibidor de la proteína de la apoptosis (IAP).**

30 Prioridad: **13.04.2005 DE 10 2005 017 116**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.11.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.11.2009

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Eckl, Robert;**
Taube, Roswitha;
Almstetter, Michael;
Thormann, Michael;
Treml, Andreas;
Straub, Christopher y
Chen, Zhuoliang

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 328 405 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Piperazina sustituida por 2-aminocarbonil o compuestos diaza-cíclicos como moduladores del inhibidor de la proteína de la apoptosis (IAP).

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos que modulan la proliferación celular y para prevenir y/o tratar enfermedades proliferativas. Los compuestos preferidos actúan para modular la actividad de un "inhibidor de la proteína de la apoptosis" (IAP). Los compuestos más preferidos son los inhibidores de IAP.

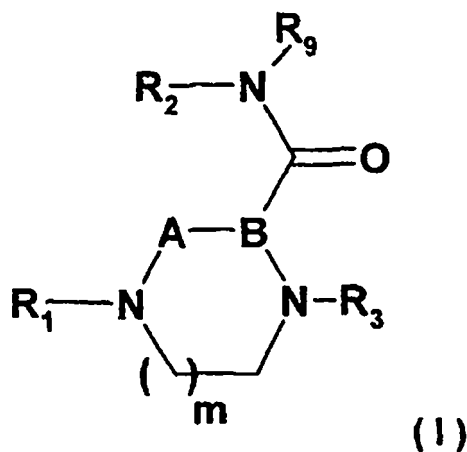
La muerte celular programada (apoptosis) es un mecanismo clave para el desarrollo y mantenimiento de un organismo multicelular. El organismo se mantiene sano, sólo si hay un equilibrio entre la nueva formación y eliminación de células. La consecuencia de este equilibrio, que está fuera de control son las manifestaciones patológicas tales como cáncer, hepatitis, enfermedad de Parkinson, accidente cerebrovascular, infarto cardiaco etc.

Las células tumorales se pueden distinguir de otras células, en particular, en que su reproducción está sin comprobar. Se han diseñado varias estrategias para eludir la apoptosis. Un mecanismo molecular descrito recientemente, solo involucra la sobreexpresión de miembros de la familia IAP que previene la apoptosis por interacción directa con y neutralización de las caspasas.

Las sustancias inhibitoras para el inhibidor de la proteína de la apoptosis (IAP), por lo tanto, son de gran interés en el control de cáncer. IAPs incluyen, por ejemplo, XIAP y CIAP.

Es el objetivo de la presente invención preparar un nuevo tipo del compuesto que bloquea (inhibe) IAP. Los compuestos presentes de la invención alternativamente se refieren como inhibidores del Inhibidor de la Proteína de Apoptosis (IAPi).

La presente invención se relaciona con compuestos de fórmula (I),

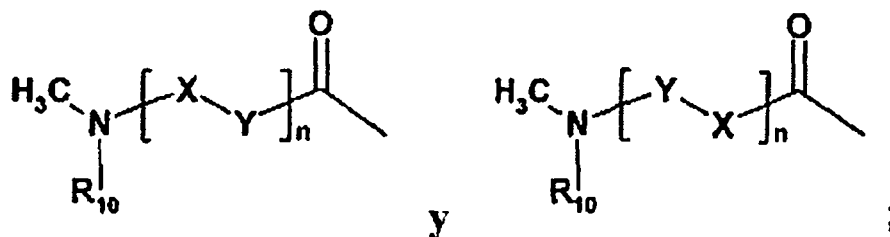


en donde

R¹ es un átomo de hidrógeno, o un radical alquil, heteroalquil, alquenil, heteroalquenil, alquinil, heteroalquinil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, alquilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, aralquil o heteroaralquil, cualquiera de los cuales además puede ser sustituido con al menos un halógeno;

R² es un radical alquil, heteroalquil, alquenil, heteroalquenil, alquinil, heteroalquinil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, alquilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, aralquil o heteroaralquil, cualquiera de los cuales además puede ser sustituido con al menos un halógeno;

R³ se selecciona de una de las siguientes estructuras:



ES 2 328 405 T3

m es un número entero 1, 2 o 3;

n es un número entero 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

5 A-B juntos son -CHR₄-CH-, -CR₅=C- o -CO-CH-;

cada X, independientemente una de la otra, es un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo de fórmula CR⁶R⁷, CO, NR⁸, un grupo cicloalquileo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquileo opcionalmente sustituido, un arileno opcionalmente sustituido, o un heteroarileno opcionalmente sustituido;

10

cada Y, independientemente una de la otra, es un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo de fórmula CR⁶R⁷, CO, NR⁸, un grupo cicloalquileo opcionalmente sustituido, un heterocicloalquileo opcionalmente sustituido, un arileno opcionalmente sustituido, o un heteroarileno opcionalmente sustituido;

15

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, alquilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, heterocicloalquil, aralquil o heteroaralquil;

R⁵ es un átomo de hidrógeno, o un radical alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, alquilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, heterocicloalquil, aralquil o heteroaralquil;

20

los radicales R⁶, independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno, o un radical alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, alquilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, heterocicloalquil, aralquil o heteroaralquil;

25

los radicales R⁷, independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno, o un radical alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, alquilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, heterocicloalquil, aralquil o heteroaralquil;

30

los radicales R⁸, independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno, o un radical alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, alquilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, heterocicloalquil, aralquil o heteroaralquil;

35

R⁹ es un hidrógeno o es un radical alquil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, alquilocicloalquil, heteroalquil-cicloalquil, aralquil o hetero-aralquil, o R² y R⁹ con el átomo de nitrógeno pueden formar un heteroaril o heteroaralquil; y

R¹⁰ es un hidrógeno o es un alquil o heteroalquil;

40

o una sal farmacológicamente aceptable, solvato, hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable de estos, en donde el alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, cicloalquil, heterocicloalquil (también en el heterocicloalquileo), alquilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, aril (también en arileno), heteroaril (también en heteroarileno), arilalquil, heteroaralquil y "opcionalmente sustituido" son como siguen.

45

Cuando en la posterior especificación la materia que vaya más allá de las reivindicaciones se incluye, la materia que va más allá del tema de las reivindicaciones se incluye para fines de referencia.

Preferiblemente, R¹ es, por ejemplo, SO₍₀₋₂₎R⁴; COR⁴; COOR⁴ o es CONR⁴R⁵.

50

Como es evidente, para aquellos de habilidad en el oficio, muchos de los compuestos de la presente invención contienen átomos de carbono asimétricos. Se debe entender, por consiguiente, que todos los estereoisómeros individuales de las fórmulas proporcionadas se contemplan como incluidas dentro del alcance de esta invención. A menos que se indique específicamente, la referencia a cualquiera de los grupos R, en cualquiera de las formulaciones proporcionadas no infieren quiralidad o estereoespecificidad.

55

La expresión alquil se refiere a un grupo de hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene en particular 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el grupo metil, etil, propil, isopropil, n-butil, isobutil, ter-butil, n-hexil, 2,2-dimetilbutil o n-octil.

60

Las expresiones alquenil y alquinil se refiere a grupos hidrocarburo al menos parcialmente insaturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen en particular 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente 2 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente 2 a 6 átomos de carbono, por ejemplo el grupo etenil, alil, acetilenil, propargil, isoprenil o hex-2-enil. Los grupos alquenil preferiblemente tienen uno o dos (más preferiblemente un) doble enlace(s) y los grupos alquinil tienen uno o dos (más preferiblemente un) triple enlace(s).

65

Además, las expresiones alquil, alquenil y alquinil se refieren a grupos, en los cuales por ejemplo uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno (preferiblemente F o Cl), -COOH, -OH, -SH, -SO₍₀₋₂₎R⁴, -NH₂, -NO₂, =O, =S, =NH, tales como el grupo 2,2,2-tricloroetil o el trifluoro metil.

ES 2 328 405 T3

La expresión heteroalquil se refiere a un grupo alquil, alqueniil o alquiniil, en el cual uno o más (preferiblemente 1, 2 o 3) átomos de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno, fósforo, boro, selenio, silicio o azufre (preferiblemente oxígeno, azufre o nitrógeno). La expresión heteroalquil se refiere adicionalmente a un grupo carboxi (por ejemplo, -C(O)-) o ácido carboxílico o un grupo derivado de un ácido carboxílico, tal como -C(O)-O-C(CH₃)₃, acil, acilalquil, alcoxicarbonil, aciloxi, aciloxialquil, carboxialquilamida o alcoxicarboniloxi. Un heteroalquil se refiere adicionalmente a grupos sulfoxi en cadena o de cadena lateral incluyendo especialmente -SO₍₀₋₂₎R⁴.

Ejemplos de grupos heteroalquil son grupos de fórmulas R^a-O-Y^a-, R^a-S-Y^a-, R^a-N(R^b)-Y^a-, R^a-CO-Y^a-, R^a-OCO-Y^a-, R^a-CO-O-Y^a-, R^a-CO-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CO-Y^a-, R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-, R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-, R^a-O-CO-Y^a-, R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-, R^a-CS-Y^a-, R^a-O-CS-Y^a-, R^a-CS-O-Y^a-, R^a-CS-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CS-Y^a-, R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-, R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-, R^a-O-CS-O-Y^a-, R^a-S-CO-Y^a-, R^a-COS-Y^a-, R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-, R^a-S-CO-O-Y^a-, R^a-O-CO-S-Y^a-, R^a-S-CO-S-Y^a-, R^a-S-CS-Y^a-, R^a-CS-S-Y^a-, R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-, R^a-S-CS-O-Y^a-, R^a-O-CS-S-Y^a-, por lo cual R^a es un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆, un alqueniil C₂-C₆ o un alquiniil C₂-C₆; R^b es un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆, un alqueniil C₂-C₆ o un alquiniil C₂-C₆; R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆, un alqueniil C₂-C₆ o un alquiniil C₂-C₆; R^d es un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆, un alqueniil C₂-C₆ o un alquiniil C₂-C₆ y Y^a es un enlace directo, un grupo alquilenilo C₁-C₆, un alqueniileno C₂-C₆ o un alquiniileno C₂-C₆, por lo cual cada grupo heteroalquil contiene al menos un átomo de carbono y uno o más átomos de hidrógeno, se puede reemplazar por átomos de flúor o cloro. Los ejemplos específicos de grupos heteroalquil son metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, ter-butiloxi, metoximetil, etoximetil, metoxietil, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, iso-propiletilamino, metil-aminometil, etilaminometil, diiso-propilaminoetil, enoleter, dimetilaminometil, dimetilaminoetil, acetil, propionil, butiriloxi, acetiloxi, metoxicarbonil, etoxi-carbonil, N-etil-N-metilcarbamoil o N-metilcarbamoil. Otros ejemplos de grupos heteroalquil son grupos nitrilo, isonitrilo, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato y alquilnitrito.

La expresión cicloalquil se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (por ejemplo cicloalqueniil), que tiene uno o más anillos (preferiblemente 1 o 2 o 3) que forman un marco, que contiene en particular 3 a 14 átomos de carbono, preferiblemente 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de carbono. La expresión cicloalquil además se refiere a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o -COOH, -OH, =O, -SH, =S, -NH₂, =NH, -NO₂, grupos alquil o heteroalquil, es decir, por ejemplo, cetonas cíclicas tales como ciclohexanona, 2-ciclohexenona o ciclopentanona. Otros ejemplos específicos de grupos cicloalquil son el grupo ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, spiro[4,5]decanil, norbornil, ciclohexil, ciclopentenil, ciclohexadienil, decalinil, cubanil, biciclo[4.3.0]nonil, tetralina, ciclopentilciclohexil, fluorociclohexil o el ciclohex-2-enil.

La expresión heterocicloalquil se refiere a un grupo cicloalquil como se definen anteriormente, en el cual uno o más (preferiblemente 1, 2 o 3) átomos de anillo de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (preferiblemente oxígeno, azufre o nitrógeno). Un grupo heterocicloalquil preferiblemente posee 1 o 2 anillos con 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de anillo. La expresión heterocicloalquil además se refiere a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o -COOH, -OH, =O, -SH, =S, -NH₂, =NH, -NO₂, grupos alquil o heteroalquil. Ejemplos son el grupo piperidil, morfolinil, urotropinil, pirrolidinil, tetrahidrotiofenil, tetrahidropiranil, tetrahydro-furil, oxaciclopropil, azaciclopropil o 2-pirazolinil, así como lactamas, lactonas, imidas cíclicas y anhídridos cíclicos.

La expresión alquilocicloalquil se refiere a un grupo que, de acuerdo con las definiciones anteriores, contiene ambos grupos cicloalquil y alquil, alqueniil o alquiniil, por ejemplo grupos alquilocicloalquil, alquilocicloalqueniil, alqueniilocicloalquil y alquiniilocicloalquil. Un grupo alquilocicloalquil preferiblemente contiene un grupo cicloalquil que tiene uno o dos anillos con 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de anillo de carbono, y uno o dos grupos alquil, alqueniil o alquiniil con 1 o 2 a 6 átomos de carbono.

La expresión heteroalquilocicloalquil se refiere a grupos alquilocicloalquil como se definen anteriormente, en los cuales uno o más (preferiblemente 1, 2 o 3) átomos de anillo de carbono y/o átomos de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (preferiblemente oxígeno, azufre o nitrógeno). Un grupo heteroalquilocicloalquil preferiblemente posee 1 o 2 anillos con 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 o 7) átomos de anillo y uno o dos grupos alquil, alqueniil, alquiniil o heteroalquil con 1 o 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son alquilocicloalquil, alquilocicloalqueniil, alqueniilocicloalquil, alquiniilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, heteroalquilocicloalqueniil y heteroalquil-heteroalqueniil, por lo cual los grupos cíclicos son saturados o son mono-, di- o tri-insaturado.

La expresión halo o halógeno es preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo, más preferiblemente flúor, cloro o bromo.

La expresión aril o Ar se refiere a un grupo aromático, que tiene uno o más anillos con, en particular, 6 a 14 átomos de anillo de carbono, preferiblemente 6 a 10 (especialmente 6) átomos de anillo de carbono. La expresión aril (o Ar) además se refiere a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o -COOH, -OH, -SH, =NH, -NO₂, grupos alquil o heteroalquil. Ejemplos son el grupo fenil, naftil, bifenil, anilil, 2-fluorofenil, 3-nitrofenil o 4-hidroxifenil.

ES 2 328 405 T3

La expresión heteroaril se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos en particular con 3 a 14 átomos de anillo, preferiblemente 5 a 10 (especialmente 5 o 6) átomos de anillo, y uno o más (preferiblemente 1, 2, 3 o 4) átomos de anillo de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre (preferiblemente O, S o N). La expresión heteroaril además se refiere a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o -COOH, -OH, -SH, =NH, -NO₂, grupos alquil o heteroalquil. Ejemplos son los grupos 4-piridil, 2-imidazolil, 3-fenilpirrolil, tiazolil-oxazolil, triazolil, tetrazolil, isoxazolil, indazolil, indolil, benzimidazolil, piridazinil, quinolinil, purinil, carbazolil, acridinil, pirimidil, 2,3'-bifuril, 3-pirazolil e isoquinolinil.

La expresión aralquil se refiere a grupos que, de acuerdo con las definiciones anteriores, contiene cualquiera de los grupos aril y alquil, alquenil, alquinil y/o cicloalquil, tales como grupos arilalquil, alquilaril, arilalquenil, arilalquinil, arilcicloalquil, arilcicloalquenil, alquilarilcicloalquil y alquilarilcicloalquenil. Los ejemplos específicos de grupos aralquil son tolueno, xileno, mesitileno, estireno, bencil cloruro, o-fluorotolueno, 1H-indeno, tetralina, dihidronaftaleno, indanona, fenilcicloalquil, cumeno, ciclohexilfenil, fluoreno e indano. Un grupo aralquil preferiblemente contiene uno o dos anillos aromáticos con 6 a 10 átomos de anillo de carbono y uno o dos grupos alquil, alquenil y/o alquinil con 1 o 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquil con 5 o 6 átomos de anillo de carbono.

La expresión heteroalquil se refiere a un grupo aralquil como se define anteriormente, en el cual uno o más (preferiblemente 1, 2, 3 o 4) átomos de anillo de carbono y/o átomos de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo, boro o azufre (preferiblemente oxígeno, azufre o nitrógeno), i.e. se refiere a grupos que, de acuerdo con las definiciones anteriores, contiene ambos grupos aril o heteroaril, y alquil, alquenil, alquinil y/o heteroalquil y/o cicloalquil y/o heterocicloalquil. Un grupo heteroalquil preferiblemente contiene uno o dos anillos aromáticos con 5 o 6 a 10 átomos de anillo de carbono y uno o dos grupos alquil, alquenil y/o alquinil con 1 o 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquil con 5 o 6 átomos de anillo de carbono, por lo cual 1, 2, 3 o 4 de estos átomos de carbono se reemplazan por átomos de oxígeno, azufre o de nitrógeno.

Ejemplos son los grupos arilheteroalquil, arilheterocicloalquil, arilheterocicloalquenil, arilalquilheterocicloalquil, arilalquinheterocicloalquil, arilalquinheterocicloalquenil, arilalquil-heterocicloalquenil, heteroarilalquil, heteroarilalquenil, heteroarilalquinil, heteroarilheteroalquil, heteroarilcicloalquil, heteroarilcicloalquenil, heteroarilheterocicloalquil, heteroarilheterocicloalquenil, heteroarilalquilcicloalquil, heteroarilalquilheterocicloalquenil, heteroarilheteroalquilcicloalquil, heteroarilheteroalquilcicloalquenil y heteroarilheteroalquil heterocicloalquil, por lo cual los grupos cíclicos son saturados o son mono- di- o tri-insaturados. Los ejemplos específicos son el grupo tetrahidroisoquinolinil, benzoil, 2- o 3-etilindolil, 4-metilpiridino, 2-, 3- o 4-metoxifenil, 4-etoxifenil, 2-, 3- o 4-carboxifenilalquil.

Las expresiones cicloalquil, hereocicloalquil, alquilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, aril, heteroaril, aralquil y heteroalquil además se refieren a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH o NO₂.

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por ejemplo por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o grupos -COOH, -OH, =O, -SH, =S, -NH₂, =NH, -NO₂, alquil o heteroalquil. Esta expresión además se refiere a grupos que son sustituidos por grupos no sustituidos alquil C₁-C₆, alquenil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, heteroalquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀, heterocicloalquil C₂-C₉, aril C₆-C₁₀, heteroaril C₁-C₉, aralquil C₇-C₁₂ o heteroalquil C₂-C₁₁.

Los compuestos de fórmula (I) pueden contener uno o más centros de quiralidad dependiendo de su sustitución. La presente invención por consiguiente incluye tanto los enantiómeros puros y todos los diastereoisómeros puros, y sus mezclas en cualquier proporción. Además, la presente invención también incluye todos los isómeros cis/trans de los compuestos de la fórmula general (I) así como las mezclas de estos. Además, la presente invención incluye todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I).

En una modalidad, R¹ es un grupo lipofílico (hidrófobo). En otra modalidad, R¹ es preferiblemente un grupo lipofóbico (hidrofílico).

En ciertas modalidades, R¹ es un grupo alquil C₁₋₁₀, un grupo -(CO)₀₋₁-(CH₂)₀₋₆-C₃₋₇-cicloalquil, un grupo -(CO)₀₋₁-(CH₂)₀₋₆-fenil, un grupo -(CO)₀₋₁-(CH₂)₀₋₆-naftil, un grupo -(CO)₀₋₁-(CH₂)₀₋₆-heteroaril o un grupo -(CO)₀₋₁-(CH₂)₀₋₆-heterocicloalquil, por lo cual los grupos cicloalquil, fenil, naftil, heteroaril o heterocicloalquil opcionalmente pueden ser sustituido. En otras modalidades, R¹ es, por ejemplo, SO₍₀₋₂₎R⁴; COR⁴; COOR⁴ o es CONR⁴R⁵.

R² es preferiblemente alquil C₁₋₁₀, -(CH₂)₀₋₆-cicloalquil C₃₋₇, alquil C₁₋₁₀-fenil, alquil C₁₋₁₀-naftil, -(CH₂)₀₋₆-cicloalquil C₃₋₇-(CH₂)₀₋₆-fenil (por lo cual este grupo también incluye sistemas de anillo cicloalquil-fenil condensado, por ejemplo indano o tetrahidronaftaleno), -(CH₂)₀₋₄-CH((CH₂)₀₋₄-fenil)₂, -(CH₂)₀₋₆-heterocicloalquil o -(CH₂)₀₋₆-heteroaril, por lo cual los grupos cicloalquil, fenil, naftil, heteroaril o heterocicloalquil opcionalmente pueden ser sustituido.

Más preferiblemente, R² es un residuo de aminoácido, como se define en WO2004/005248, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad.

Más preferiblemente, R² es un grupo bencil, fenetil o tetrahidronaftil opcionalmente sustituido.

ES 2 328 405 T3

R³ es preferiblemente un grupo de fórmula CH₃-NH-CHR₆-CO-NH-CHR₇-CO-, por lo cual los radicales R⁶ y R⁷ se definen como anteriormente, y son preferiblemente, independientemente uno del otro, alquil C₁₋₁₀-, cicloalquil C₃₋₇- o grupos heteroalquil C₁₋₁₀-; en este caso, R⁶ es más preferiblemente un grupo metil y R⁷ un grupo de fórmula -CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃.

5 m es preferiblemente un número entero 1.

Más preferiblemente, A-B juntos son un grupo de fórmula CH₂-CH, CH=C o CO-CH.

10 Los ejemplos específicos de compuestos preferidos de la invención se proporcionan en las Tablas 1-3.

Será apreciable para alguien de habilidad en el oficio, cuando un compuesto de la invención puede existir como una forma de sal, especialmente como una sal de adición de ácido o una sal de adición de base. Cuando un compuesto puede existir en una forma de sal, tales formas de sal se incluyen dentro del alcance de la invención. Aunque cualquier forma de sal puede ser útil en manipulaciones químicas, tales como procedimientos de purificación, solo las sales farmacéuticamente aceptables son útiles para productos farmacéuticos.

20 Cuando un grupo básico y un grupo ácido están presentes en la misma molécula, un compuesto de fórmula (I) también puede formar sales internas.

Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean sales farmacéuticamente aceptables o libres de compuestos (en su caso en la forma de preparaciones farmacéuticas), y estas por lo tanto, se prefieren.

25 En vista de la relación cercana entre los compuestos en forma libre y aquellos en la forma de sus sales, incluyendo aquellas sales, que se pueden utilizar como intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos, tautómeros o mezclas tautoméricas y sus sales, cualquier referencia a los compuestos anteriores y de ahora en adelante especialmente los compuestos de la fórmula I, se debe entender como refiriéndose también a los tautómeros correspondientes de estos compuestos, especialmente de compuestos de la fórmula I, mezclas tautoméricas de estos compuestos, especialmente de compuestos de la fórmula I, o sales de cualquiera de estos, según el caso y conveniente y si no se menciona de otra manera.

35 Dónde "un compuesto ..., un tautómero de estos; o una sal de estos" o similares se mencionan, esto significa "un compuesto ..., un tautómero de estos, o una sal del compuesto o el tautómero".

Cualquier átomo de carbono asimétrico puede estar presente en la configuración (R)-, (S)- o (R,S)-, preferiblemente en la configuración (R)- o (S)-. Los sustituyentes en un anillo en los átomos con enlaces saturados, si es posible, pueden estar presentes en la forma cis- (= Z-) o trans (= E-). Los compuestos, de este modo pueden estar presentes como mezclas de isómeros o preferiblemente como isómeros puros, preferiblemente como diastereómeros de enantiómero-puro o enantiómeros puros.

45 La presente divulgación también se relaciona con pro-fármacos de un compuesto de fórmula (I) que se convierte *in vivo* en el compuesto de fórmula (I) como tal. Cualquier referencia a un compuesto de fórmula (I) por consiguiente, se debe entender como refiriéndose también a los pro-fármacos correspondientes del compuesto de fórmula (I), según el caso y sea conveniente.

Los compuestos de fórmula (I) tienen propiedades farmacológicas valiosas y son útiles en el tratamiento de enfermedades dependientes de la quinasa, por ejemplo, como fármacos para tratar enfermedades proliferativas.

50 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, sales de adición de base y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, sales metálicas, tales como sales metálicas alcalinas y alcalinotérricas, sales de amonio, sales de adición de amina orgánica, y sales de adición de ácido amino, y sales sulfonato. Sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido inorgánico tales como hidrocloreuro, sulfato y fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tales como alquil sulfonato, arilsulfonato, acetato, maleato, fumarato, tartrato, citrato y lactato. Ejemplos de sales metálicas son sales metálicas alcalinas, tales como sal de litio, sal de sodio y sal de potasio, sales metálicas alcalinotérricas tales como sal de magnesio y sal de calcio, sal de aluminio, y sal de zinc. Ejemplos de sales de amonio son sal de amonio y sal de tetrametilamonio. Ejemplos de sales de adición de amina orgánica son sales con morfolina y piperidina. Ejemplos de sales de adición de aminoácido son sales con glicina, fenilalanina, ácido glutámico y lisina. Las sales de sulfonato incluyen sales de ácido mesilato, tosilato y benceno sulfónico.

60 Ejemplos de sales farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) son sales de ácidos minerales fisiológicamente aceptables, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico; o sales de ácidos orgánicos, tales como ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido láctico, ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido salicílico. Los compuestos de fórmula (I) se pueden solvatar, en particular hidratar. La hidratación puede surgir por ejemplo, durante el proceso de preparación o como una consecuencia de la naturaleza higroscópica de los compuestos de fórmula (I) libres de agua inicialmente.

ES 2 328 405 T3

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención contienen al menos un compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo y opcionalmente portadores y/o adyuvantes.

5 Los pro-fármacos (por ejemplo R. B. Silverman, *Medizinische Chemie*, VCH Weinheim, 1995, chapter 8, pp 361ff), que son también un objeto de la presente divulgación, consiste de un compuesto de fórmula (I) y al menos un grupo protector farmacológicamente aceptable, que se divide bajo condiciones fisiológicas, por ejemplo un grupo hidroxilo, alcoxi, aralquiloxi, acil o aciloxi, tal como un grupo metoxi, etoxi, benciloxi, acetil o acetiloxi.

10 El uso de estos ingredientes activos, en la producción de medicamentos también es un objeto de la presente invención. En general, los compuestos de fórmula (I) se administran utilizando métodos conocidos, aceptables, ya sea solos o en combinación con cualquier otro agente terapéutico. La administración se puede realizar por ejemplo, por una de las siguientes maneras: vía oral, por ejemplo como grageas, comprimidos recubiertos, píldoras, semi-sólidos, cápsulas duras o blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones; vía parenteral, por ejemplo como una solución inyectable; vía rectal como supositorios; por inhalación, por ejemplo como una formulación en polvo o aerosol, vía transdérmica o intranasal. Para producir tales tabletas, píldoras, semi-sólidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura, el producto que se puede emplear terapéuticamente se puede mezclar con portadores farmacológicamente inertes, inorgánicos u orgánicos para medicamentos, por ejemplo con lactosa, sacarosa, glucosa, gelatina, malta, silica gel, almidón o derivados de estos, talco, ácido esteárico o sales de estos, leche desnatada deshidratada y similares. Para producir cápsulas blandas, portadores para medicamentos, tales como aceites vegetales, aceites de petróleo, animal o sintéticos, cera, grasa, polioles, se pueden utilizar. Para producir soluciones líquidas y jarabes, portadores para medicamentos, tales como agua, alcoholes, solución salina acuosa, dextrosa acuosa, polioles, glicerol, aceites vegetales, aceites de petróleo, animal o sintéticos, se pueden utilizar. Para supositorios, portadores para medicamentos, tales como aceites vegetales, aceites de petróleo, animal o sintéticos, cera, grasa y polioles, se pueden utilizar. Para formulaciones de aerosol, gases comprimidos que son apropiados para este propósito se pueden utilizar, tales como oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono. Los agentes farmacéuticamente aceptables también pueden contener aditivos conservantes y estabilizantes, emulsificantes, edulcorantes, aromáticos, sales para modificar la presión osmótica, soluciones reguladoras, aditivos de recubrimiento y antioxidantes.

30 Las combinaciones con otros agentes terapéuticos pueden contener otros ingredientes activos, por ejemplo taxanos, que se utilizan habitualmente para prevenir y/o tratar enfermedades tumorales. Los taxanos incluyen compuestos tales como paclitaxel y docetaxel. El paclitaxel se comercializa como TAXOL; y el docetaxel se comercializa como TAXOTERE. Otros taxanos incluyen vinorelbina y las epotilonas, tales como epotilona B y patupilona.

35 En otras modalidades, la invención proporciona un kit, que incluye cualquiera de los compuestos de la presente invención. En una modalidad relacionada, el kit además incluye un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estos compuestos. En otra modalidad relacionada, los compuestos de la invención, presentes en el kit, están en una dosis por unidad. En incluso otra modalidad relacionada, el kit además incluye las instrucciones para emplear en la administración a un sujeto.

40 Los compuestos de fórmula (I) se pueden producir por los procesos descritos en K. Rossen, J. Sager, L.M. DiMichele; *Tetrahedron Letters*, Vol. 38, No. 18, pp 3183-3186, 1997 y en A. v. Zychlinski and I. Ugi, *HETEROCYCLES*, Vol. 49, pp 29-32, 1998, mediante la reacción de los correspondientes dipéptidos BOC-protectores con las otras materias primas correspondientes. Los grupos protectores BOC, luego se pueden retirar bajo condiciones estándar con ácido trifluoroacético. La purificación se puede realizar por HPLC. Un método de síntesis ejemplar se proporciona a continuación.

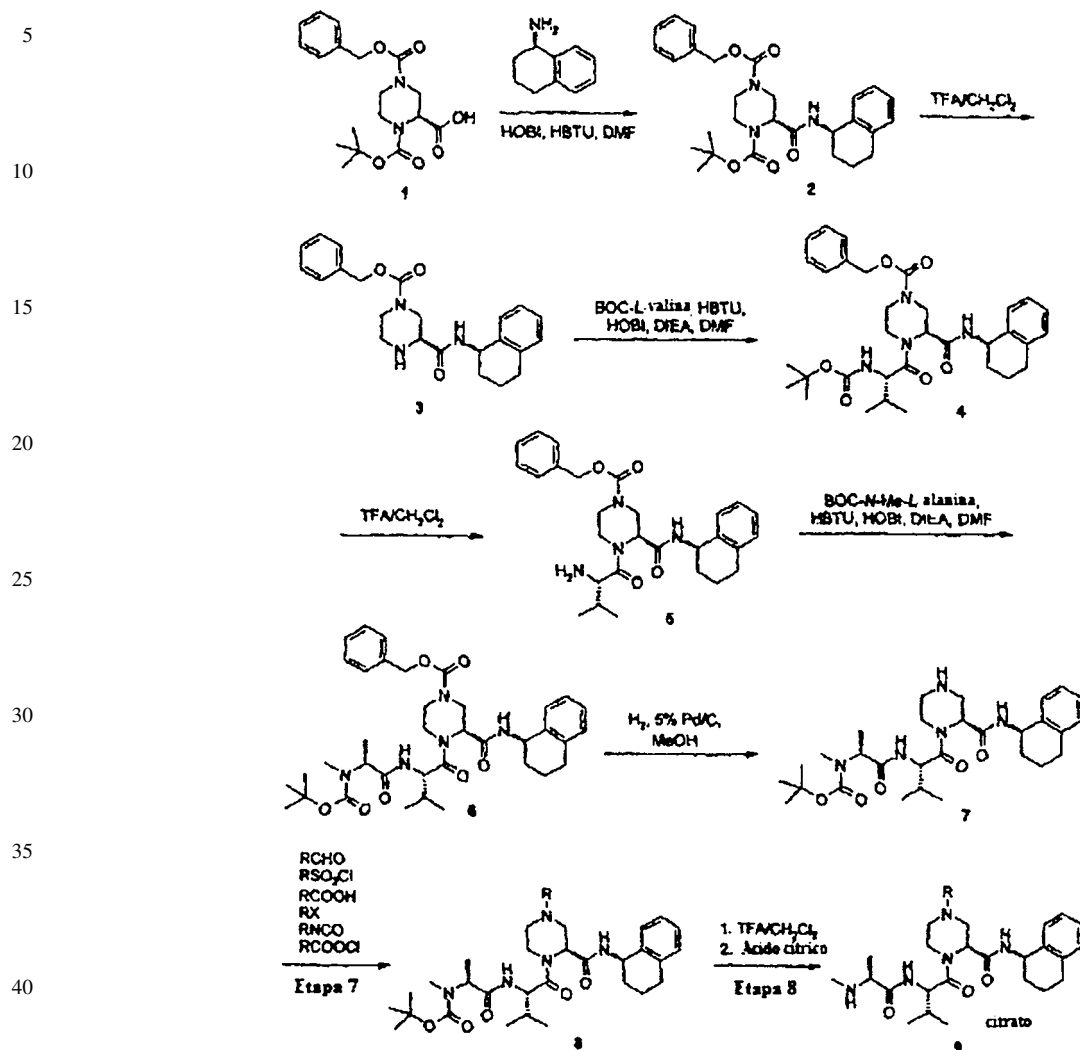
50 (Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

Síntesis General de la Serie A

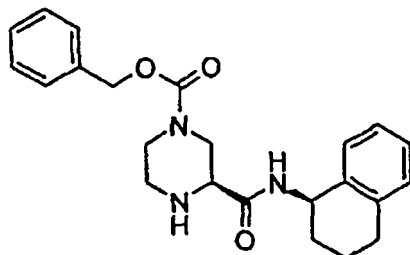


4-Bencil 1-ter-butyl (2S)-2-[[1(R)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenil-amino]carbonil]-1,4-piperazinadicarboxilato (2)

65 El ácido (2S)-4-[(benciloxi)carbonil]-1-(ter-butoxicarbonil)-2-piperazina carboxílico (1, 17.33 g, 47.5 mmol) se disuelve en DMF (800 mL), al cual se le adiciona diisopropiletilamina (DIEA, 41.5 mL, 0.24 mol). Esta mezcla se agita a RT por 1.5 h. se adiciona R(-)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (7.00 g, 47.5 mmol), y se continúa la agitación por otra hora. También se adicionan O-(Benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU, 19.84 g, 52.3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidrato (HOBt, 7.07 g, 52.3 mmol) y la mezcla completa se agita durante la

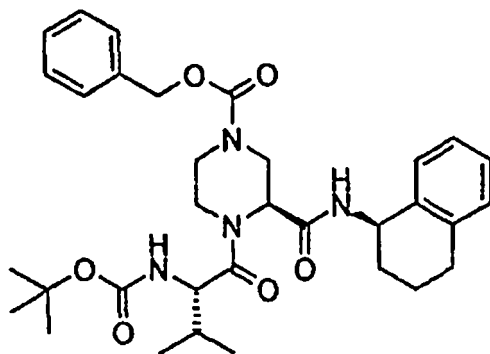
ES 2 328 405 T3

noche a RT. La mezcla de reacción, luego se diluye con EtOAc (1.2 L) y se lava secuencialmente con ácido cítrico 1 M, salmuera, NaHCO₃ saturado, salmuera, agua y salmuera (1 L de cada solución). La capa de EtOAc luego se seca con Na₂SO₄, se filtra, y el solvente se retira bajo presión reducida para suministrar un sólido de color blanco-crema crudo (23.34 g). Este material se purifica por cromatografía instantánea sobre silica gel (inicialmente CH₂Cl₂ como eluyente, seguido por 5% de Et₂O/CH₂Cl₂ para eluir el producto deseado). El producto acoplado deseado 6 se aísla como una espuma de color blanco (20.37 g, 87% de producción): ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.27-7.42 (m, 5 H), 7.06-7.19 (m, 4 H), 6.10 (br s, 1 H), 5.11-5.25 (br m, 3 H), 4.46-4.75 (br m, 2 H), 3.77-4.02 (br m, 2 H), 3.00-3.31 (br m, 3 H), 2.68-2.84 (m, 2 H), 1.97-2.07 (br m, 1 H), 1.69-1.84 (br m, 3 H), 1.43 (s, 9 H). LCMS (APCI⁺) 494.8 (MH⁺), 438.5 (MH⁺-tBu), 394.4 (MH⁺-BOC).



Bencil(3S)-3-[[[(1R)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenilamino]carbonyl]-1-piperazina carboxilato (3)

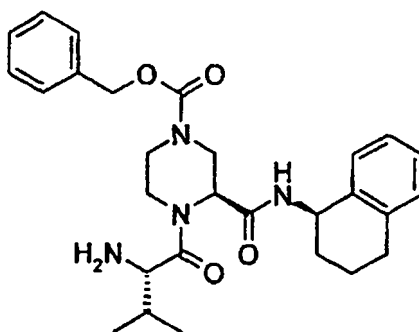
La amida 2 (20.35 g, 41.2 mmol) se disuelve en una mezcla de CH₂Cl₂ (600 mL) y TFA (153 ml, 2.06 mol). El frasco se sella bajo N₂ y la mezcla se agita durante la noche a RT. Todos los solventes se retiran bajo presión reducida para suministrar un aceite que se disuelve en CH₂Cl₂ (500 mL), luego se lava con NaHCO₃ saturado (2x500 mL) y salmuera (500 mL). La solución de CH₂Cl₂ se seca (Na₂SO₄), se filtra, y el solvente se retira bajo presión reducida para dar el producto deseado 7 como una espuma de color blanco-crema (16.21 g, 100% de producción): ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.07-7.39 (m, 10 H), 5.10-5.21 (m, 3 H), .18-4.26 (m, 1 H), 3.78-3.88 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1 H), 2.70-3.19 (m, 6 H), 1.97-2.07 (m, 1 H), 1.73-1.86 (m, 3 H); LCMS (APCI⁺) 394.4 (MH⁺, 100%).



Bencil (3S)-4-{(2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoil}-3-[[[(1R)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naftalenilamino]carbonyl]-1-piperazinacarboxilato (4)

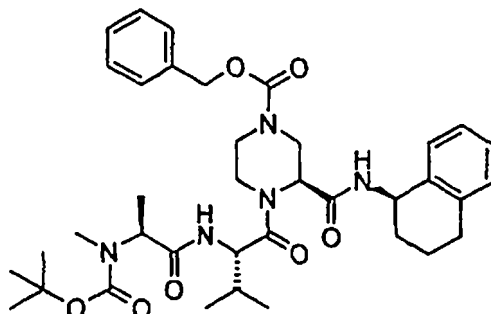
La piperazina 3 desprotegida (16.20 g, 41.2 mmol) se acopla con BOC-L-valina (8.95 g, 41.2 mmol) utilizando DIEA (36.0 mL, 0.21 mol), HBTU (17.19 g, 45.3 mmol) y HOBT (6.12 g, 45.3 mmol) en DMF (700 mL) bajo las mismas condiciones como en la etapa 1 arriba. La purificación se lleva a cabo por cromatografía instantánea sobre silica gel (inicialmente CH₂Cl₂ como eluyente, seguido por 10% de Et₂O/CH₂Cl₂ para eluir el producto deseado). El producto acoplado deseado 4 se aísla como una espuma de color blanco (15.51 g, 64% de producción): ¹H NMR δ (CDCl₃) 6.99-7.64 (m, 9 H), 5.99-6.34 (br m, 1 H), 2.68-5.26 (br m, 11 H), 1.51-2.15 (br m, 6 H), 1.42 (s, 9 H), 1.15 (s, 3 H), 0.64-1.02 (br m, 5 H); LCMS (APCI⁺) 594.2 (MH⁺), 537.9 (MH⁺-tBu), 493.7 (MH⁺-BOC, 100%).

ES 2 328 405 T3



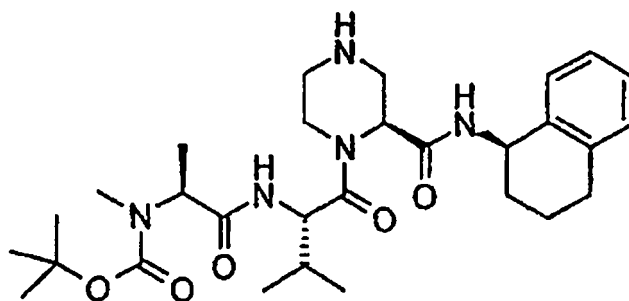
Bencil (3S)-4-[(2S)-2-amino-3-metilbutanoil]-3-[[1(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilamino]carbonil]-1-piperazinacarboxilato (5)

Compuesto 4 (15.50 g, 26.2 mmol) se utiliza BOC-desprotegida TFA (97 mL, 1.31 mol) en CH_2Cl_2 (500 mL) bajo las mismas condiciones como para la etapa 2. Después del tratamiento final, la amina libre deseada 5 se obtiene como una espuma de color blanco-crema (12.57 g, 97% de producción): $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.28-7.42 (m, 5 H), 7.03-7.19 (m, 4 H), 6.07-6.35 (br m, 1 H), 5.09-5.27 (br m, 3 H), 3.68-4.81 (br m, 3 H), 2.66-3.53 (br m, 6 H), 1.45-2.04 (br m, 8 H), 0.74-1.00 (br m, 1 H); LCMS (APCI⁺) 493.7 (MH^+ , 100%).



Bencil (3S)-4-[(2S)-2-((2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)(metil)amino]propanoil)amino]-3-metilbutanoil]-3-[[1(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilamino]carbonil]-1-piperazinacarboxilato (6)

La amina 5 (12.57 g, 25.5 mmol) luego se acopla con BOC-N-metil-L-alanina (5.18 g, 25.5 mmol) utilizando DIEA (22.3 mL, 0.13 mol), HBTU (10.64 g, 28.1 mmol) y HOBT (3.79 g, 28.1 mmol) en DMF (550 mL) bajo las mismas condiciones como en la etapa 1 arriba. La purificación se lleva a cabo por cromatografía instantánea sobre sílica gel (inicialmente CH_2Cl_2 como eluyente, seguido por 50% de $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para eluir el producto deseado). El producto acoplado deseado 6 se aísla como una espuma de color blanco (15.30 g, 89% de producción): $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 7.28-7.38 (br m, 5 H), 7.03-7.19 (br m, 4 H), 6.73 (br s, 1 H), 6.02-6.35 (br m, 1 H), 5.05-5.26 (br m, 4 H), 3.84-4.82 (br m, 5 H), 2.68-3.56 (br m, 9 H), 1.70-2.07 (br m, 5 H), 1.47 (s, 9 H), 0.60-1.33 (br m, 8 H); LCMS (APCI⁺) 679.0 (MH^+), 579.0 (MH^+ -BOC, 100%); HPLC (columna C18) 99.4%.

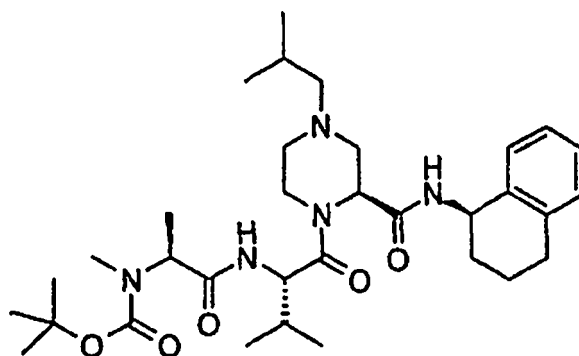


Ter-butil metil[(1S)-1-metil-2-((1S)-2-metil-1-[(2S)-2-[[1(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilamino]carbonil]piperazinil)carbonil]propil)amino]-2-oxoetil]carbamato (7)

El compuesto 6 (13.02 g, 19.2 mmol) se disuelve en MeOH (600 mL), al cual se le adiciona 5% de Pd/C (1.80 g). Esta mezcla se agita en un recipiente de presión bajo una atmósfera de hidrógeno (40 psi) por 2 h. El catalizador, luego se retira por filtración sobre celite y el solvente se retira del filtrado resultante para suministrar un aceite crudo, que

ES 2 328 405 T3

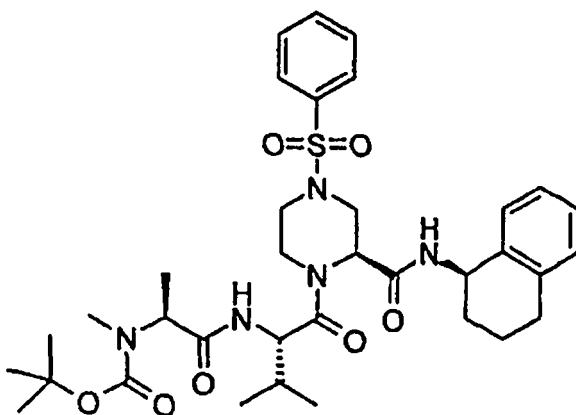
se purifica por cromatografía instantánea sobre silica gel (5% de MeOH/CH₂Cl₂). El producto deseado 7 se obtiene como una espuma de color blanco (9.71 g, 93% de producción): ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.02-7.20 (m, 4 H), 6.71 (br s, 1 H), 6.37 (br d, J = 8.8 Hz, 1 H), 4.16-5.13 (br m, 4 H), 3.10-3.71 (br m, 3 H), 2.64-2.84 (br m, 7 H), 1.58-2.11 (br m, 7 H), 1.46 (s, 9 H), 1.30 (d, J = 7.1 Hz, 2 H), 0.86-1.02 (br m, 3 H), 0.75 (d, J = 6.7 Hz, 2 H), 0.53 (br d, J = 6.7 Hz, 2 H); LCMS (APCI⁺) 544.9 (MH⁺), 444.6 (MH⁺-BOC), 260.2 (MH⁺-dipéptido, 100%); HPLC (columna C8) 95.2%.



Ejemplo de un procedimiento para la aminación reductora de 7 con aldehidos

Ter-butil(1S)-2-((1S)-1-((2S)-4-isobutil-2-((1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilamino)carbonil)piperazinil)carbonil)-2-metilpropil}amino)-1-metil-2-oxoetil(metil)carbamato (8, R = isobutil)

El intermedio 7 (250 mg, 0.46 mmol) se disuelve en 1,2-dicloroetano (4 mL), al cual se le adiciona iso-butiraldehido (63 μL, 0.69 mmol) y NaBH(OAc)₃ (146 mg, 0.69 mmol). Esta mezcla se agita bajo N₂ a RT durante la noche. LCMS en este punto muestra una cantidad pequeña de materia prima sin reaccionar, así otra cantidad de iso-butiraldehido (63 μL, 0.69 mmol) y NaBH(OAc)₃ (146 mg, 0.69 mmol) se adicionan. Después de otras 4 h. de agitación a RT, la mezcla de reacción se diluye con CH₂Cl₂ (50 mL) y luego se lava con agua (50 mL), salmuera (50 mL) y se seca (Na₂SO₄). Después de la filtración, el solvente se retira bajo presión reducida para suministrar un aceite que se purifica por cromatografía instantánea sobre silica gel (10-50% Et₂O/CH₂Cl₂). El compuesto de título se aísla como una espuma de color blanco (255 mg, 92% de producción): ¹H NMR δ (CDCl₃) 6.72-7.27 (m, 5 H), 4.37-5.24 br m, 5 H), 3.26-3.90 (br m, 2 H), 2.67-2.96 (br m, 6 H), 1.62-2.19 (m, 11 H), 1.48 (s, 9 H), 1.23-1.34 (m, 3 H), 0.69-0.99 (m, 12 H); LCMS (APCI⁺) 601.3 (MH⁺, 100%).



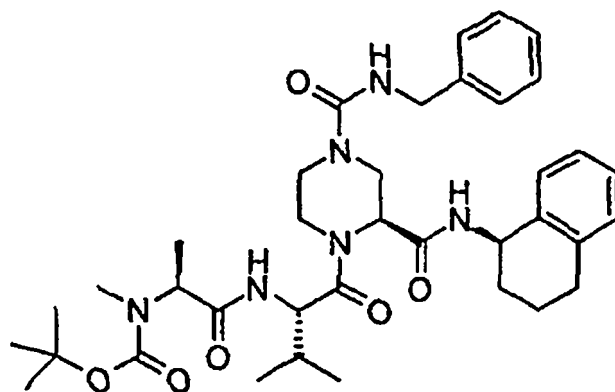
Ejemplo de un procedimiento para la reacción de 7 con cloruros sulfonilo

Ter-butil metil[(1S)-1-metil-2-((1S)-2-metil-1-((2S)-4-(fenilsulfonil)-2-((1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilamino)carbonil)piperazinil)carbonil]propil}amino)-2-oxoetil]carbamato (8, R = benzenosulfonil)

El intermedio 7 (200 mg, 0.37 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ seco (4 mL) y el frasco se sella bajo N₂. Se le adiciona DIEA (96 μL, 0.56 mmol), seguido por benzenosulfonil cloruro (46 μL, 0.36 mmol), luego la mezcla se agita a RT por 2 h. La reacción posteriormente se diluye con CH₂Cl₂ (50 mL) y se lava con NaHCO₃ saturado (50 mL), salmuera (50 mL) y se seca (Na₂SO₄). Después de la filtración, el solvente se retira bajo presión reducida para suministrar un

ES 2 328 405 T3

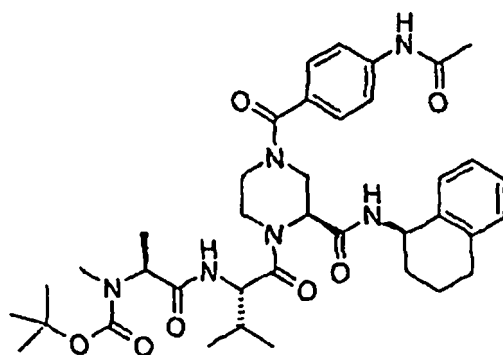
aceite, el cual se purifica por cromatografía instantánea sobre silica gel (25% de Et₂O/CH₂Cl₂). El compuesto de título se aísla como un vidrio incoloro (216 mg, 86% de producción): ¹H NMR δ (CDCl₃) 7.51-7.86 (m, 5 H), 7.03-7.25 (m, 4 H), 6.69 (v br s, 1 H), 6.04 (br d, J = 8.2 Hz, 1 H), 5.16-5.25 (m, 1 H), 4.29-4.75 (br m, 3 H), 3.47-4.21 (br m, 3 H), 2.69-2.88 (br m, 5 H), 2.38-2.67 (m, 2H), 1.81-2.09 (m, 5 H), 1.55 (s, 3 H), 1.46 (s, 9 H), 1.23-1.31 (br m, 2 H), 0.84-0.92 (br m, 3 H), 0.76 (d, J = 6.7 Hz, 2 H); LCMS (APCI⁺) 685.6 (MH⁺, 100%).



Ejemplo de un procedimiento para la reacción de 7 con isocianatos

Ter-butil (1S)-2-((2S)-4-[(bencilamino)carbonil]-2-[[1(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilamino]carbonil]piperazinil)carbonil]-2-metilpropil}amino)-1-metil-2-oxoetil(metil)carbamato (8, R=bencil carbamoil)

El intermedio 7 (133 mg, 0.245 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ anhidro (5 mL), al cual se le adiciona bencil isocianato (32 μL, 0.258 mmol). La solución se agita a temperatura ambiente por 16 h después de este tiempo se le adiciona más bencil isocianato (10 μL, 0.08 mmol) y la solución se agita por otras 5 h a temperatura ambiente. El solvente se retira bajo presión reducida para suministrar un aceite que se purifica por cromatografía instantánea sobre silica gel (95:5 CH₂Cl₂/MeOH). El compuesto de título se aísla como una espuma de color blanco (152 mg, 92% de producción): ¹H NMR δ (CDCl₃) 6.05-7.90 (m, 11 H), 3.82-5.24 (m, 9 H), 2.60-3.20 (m, 8 H), 1.60-2.12 (m, 5 H), 1.49 y 1.47 (s, 9 H total), 1.24-1.34 (m, 3 H), 1.11 (d, 1 H, J = 7 Hz), 1.02 (d, 2 H, J = 6.7 Hz), 0.75 (d, 2 H, J = 6.7 Hz), 0.55 (br d, 2 H, J = 6.1 Hz); LCMS (APCI⁺) 678.6 (MH⁺, 100%).



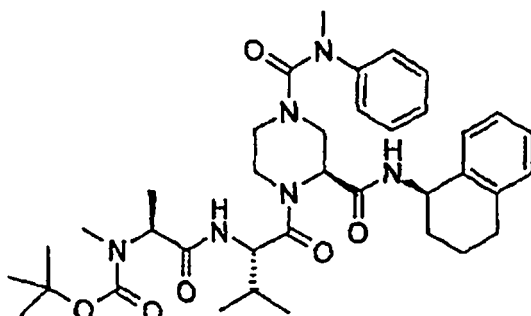
Ejemplo de un procedimiento para la reacción de 11 con ácidos carboxílicos

Ter-butil (1S)-2-((1S)-1-(((2S)-4-[4-(acetilamino)benzoil]-2-[[1(R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilamino]carbonil]piperazinil)carbonil]-2-metilpropil}amino)-1-metil-2-oxoetil(metil)carbamato [8, R = 4-(acetilamino)benzoil]

El intermedio 7 (191 mg, 0.351 mmol) se disuelve en DMF (10 mL), al cual se le adiciona DIEA (0.305 mL, 1.75 mmol). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente por 0.5 h. Ácido 4-acetamidobenzoico (66 mg, 0.368 mmol) se le adiciona, y se sigue la agitación por 1 h continua. Luego se adicionan HOBt (52 mg, 0.385 mmol) y HBTU (146 mg, 0.385 mmol) y la mezcla completa se agita a temperatura ambiente por 2 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc (100 mL) y se lava secuencialmente con ácido cítrico 1 M, salmuera, NaHCO₃ saturado, salmuera, agua y salmuera. La capa de EtOAc luego se seca con MgSO₄, se filtra, y el solvente se retira a temperatura ambiente bajo presión reducida para suministrar una goma incolora. Este material se purifica por cromatografía instantánea sobre

ES 2 328 405 T3

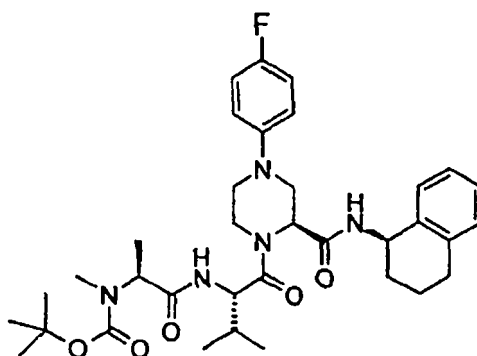
silica gel (EtOAc) para dar el compuesto de título como una espuma de color blanco (211 mg, 85% de producción): $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 6.40-7.62 (m, 11 H), 4.25-5.30 (m, 5 H), 3.93 ("br d", 1H, $J_{\text{obs}} = 11.9$ Hz), 3.47 ("br td", 1 H, $J_{\text{obs}} = 11.4$, 3 Hz), 2.65-3.30 (br m, 7 H), 1.70-2.22 (br m, 8 H), 1.48 y 1.46 (s, 9 H total), 1.28-1.34 (m, 3 H), 0.60-1.12 (br m, 7 H); LCMS (APCI⁺) 706.7 (MH^+ , 100%).



Ejemplo de un procedimiento para la reacción de 7 con carbamoil cloruros

Ter-butilmetil[(1S)-1-metil-2-({(1S)-2-metil-1-[(2S)-4-[(metilamino)carbonil]-2-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilamino]carbonil}piperazinil)carbonil]propil} amino)-2-oxoetil]carbamato (8, R = N-metil-N-fenil carbamoil)

El intermedio 7 (175 mg, 0.322 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 anhidro (15 mL), al cual se le adiciona DIEA (70 μL , 0.40 mmol). La solución se enfría a 0°C y N-metil-N-fenilcarbamoil cloruro (66 mg, 0.39 mmol) se le adiciona, la solución posteriormente se calienta a temperatura ambiente por 4 h., se adicionan N-Metil-N-fenilcarbamoil cloruro (66 mg, 0.39 mmol) y DIEA (70 μL , 0.40 mmol) y la solución se agita a temperatura ambiente por 15 h a temperatura ambiente. La solución se diluye con CH_2Cl_2 (50 mL) y se lava con NaHCO_3 saturado y salmuera. La solución se seca (MgSO_4), se filtra, y el solvente se retira bajo presión reducida para dar el producto crudo como un aceite. Este material se purifica por cromatografía instantánea sobre silica gel (0-5% de $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). El compuesto de título se aísla como una espuma de color blanco (168 mg, 77% de producción): $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 6.60-7.60 (m, 10 H), 4.19-5.20 (m, 5 H), 3.62 ("br d", 1 H, $J_{\text{obs}} = 13.2$ Hz), 3.52 ("br d", 1 H, $J_{\text{obs}} = 13.4$ Hz), 2.56-3.28 (m, 10 H), 1.72-2.10 (m, 5 H), 1.47 y 1.45 (s, 9 H total), 1.24-1.32 (br m, 3 H), 0.88-1.12 (m, 2 H), 1.09 (br d, 1 H, $J = 6.7$ Hz), 0.90 (dd, 2 H, $J = 7.0$, 2.6 Hz), 0.78 (br d, 2 H, $J = 6.7$ Hz), 0.66 (br d, 2 H, 6.7 Hz; LCMS (APCI⁺) 678.6 (MH^+ , 100%).



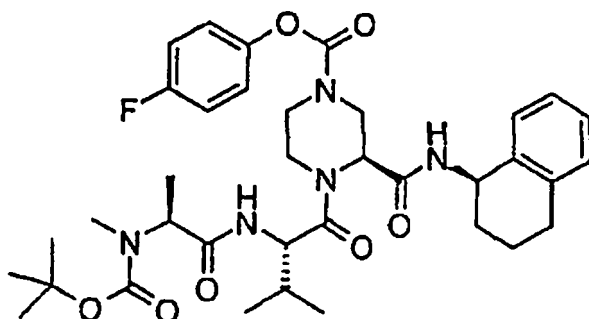
Ejemplo de un procedimiento para la reacción de 7 con ácidos borónicos

Ter-butil (1S)-2-({(1S)-1-[(2S)-4-(4-fluorofenil)-2-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilamino]carbonil}piperazinil)carbonil]-2-metilpropil} amino)-1-metil-2-oxoetil(metil)carbamato (8, R = 4-fluorofenil)

El intermedio 7 (486 mg, 0.89 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (625 mg, 4.47 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (406 mg, 2.24 mmol) y TEA (451 mg, 4.47 mmol) se pesaron en un frasco, luego se disolvieron en CH_2Cl_2 seco (20 mL). Esta mezcla se agita por 24 h. a temperatura ambiente, en este punto algo del producto deseado se ha formado por LCMS. Otra porción de ácido borónico (625 mg, 4.47 mmol) se adiciona y la mezcla se deja en agitación por otras 24 h, haciendo el producto deseado el pico principal, junto con materia prima sin reaccionar. Esta mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, luego se carga directamente sobre un tapón de silica que se eluye con 10% de $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ para aislar el producto deseado. La materia prima sin reaccionar permanece en la línea base de la columna bajo estas condiciones. El compuesto de título se aísla como una espuma de color blanco-crema (188 mg, 33% de producción):

ES 2 328 405 T3

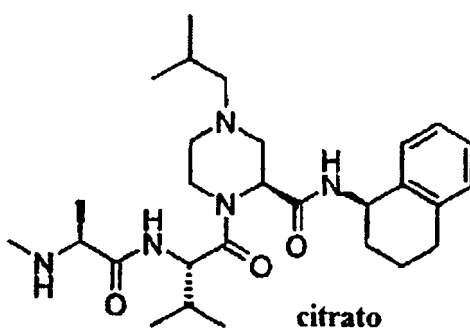
$^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 6.92-7.42 (m, 8 H), 6.74 (v br s, 1 H), 6.09 (br d, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 3.97-5.27 (br m, 6 H), 3.35-3.56 (br m, 2 H), 2.62-3.16 (br m, 7 H), 1.65-2.14 (m, 5 H), 1.47 (s, 9 H), 1.31 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2 H), 1.14 (br d, $J = 7.1$ Hz, 1 H), 0.98 (br t, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 0.79 (br d, $J = 6.7$ Hz, 2 H), 0.61 (br d, $J = 6.7$ Hz, 2 H); LCMS (APCI⁺) 639.4 (MH^+ , 100%).



Ejemplo de un procedimiento para la reacción de 11 con cloroformatos

4-Fluorofenil (3S)-4-[(2S)-2-((2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)(metil)amino]-propanoil)amino]-3-metilbutanoil]-3-[[[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenil-amino]carbonil]-1-piperazinacarboxilato (8, R = 4-fluorofeniloxicarbonil)

El intermedio 7 (200 mg, 0.37 mmol) se disuelve en CH_2Cl_2 seco (4 mL) y el frasco se sella bajo N_2 . Se le adiciona DIEA (96 μL , 0.56 mmol), seguido por benzenosulfonil cloruro (46 μL , 0.36 mmol), luego la mezcla se agita a RT por 2 h. La reacción posteriormente se diluye con CH_2Cl_2 (50 mL) y se lava con NaHCO_3 saturado (50 mL), salmuera (50 mL) y se seca (Na_2SO_4). Después de la filtración, el solvente se retira bajo presión reducida para suministrar un aceite, el cual se purifica por cromatografía instantánea sobre silica gel (20% de $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$). El compuesto de título se aísla como un vidrio incoloro (146 mg, 58% de producción): $^1\text{H NMR } \delta$ (CDCl_3) 6.97-7.23 (m, 8 H), 6.74 (v br s, 1 H), 6.12-6.29 (br m, 1 H), 5.08-2.25 (m, 2 H), 3.90-4.86 (br m, 5 H), 2.89-3.77 (br m, 4 H), 2.66-2.83 (br m, 5 H), 1.89-2.10 (br m, 2 H), 1.68-1.88 (br m, 3 H), 1.47 (s, 9 H), 1.28-1.36 (br m, 2 H), 0.57-1.05 (br m, 6 H); LCMS (APCI⁺) 683.7 (MH^+ , 100%).



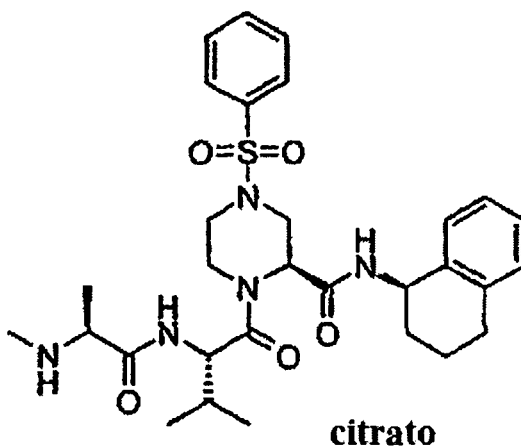
Compuesto A

Ácido (S)-4-isobutil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico [[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida (9, R = isobutil, Compuesto A).

El ter-butyl (1S)-2-(((1S)-1-(((2S)-4-isobutil-2-[[[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-1-naftalenilamino]carbonil]piperazinil)carbonil]-2-metilpropil)amino)-1-metil-2-oxoetil(metil)carbamato (8, R = isobutil) (250 mg, 0.42 mmol) se disuelve en una mezcla de CH_2Cl_2 (7 mL) y TFA (1.55 ml). Esta mezcla se agita durante la noche bajo N_2 a RT. Todo el solvente se retira bajo presión reducida para suministrar un aceite que se disuelve en CH_2Cl_2 (50 mL), luego se lava con NaHCO_3 saturado (50 mL) y salmuera (50 mL). La solución de CH_2Cl_2 se seca (Na_2SO_4), se filtra, y el solvente se retira bajo presión reducida para dar el compuesto de título como una espuma de color blanco (157 mg, 73% de producción). Esta espuma (150 mg, 0.30 mmol) se disuelve en una mezcla de EtOAc (10 mL) y MeOH (2 mL) y luego se adiciona ácido cítrico anhidro (58 mg, 0.30 mmol). La mezcla se agita por 1 h. a RT, luego el solvente se retira bajo presión reducida para dar un sólido de color blanco, que se lleva en una cantidad mínima de agua (ca 2-3 mL) y se filtra. Esta solución se liofiliza para suministrar el correspondiente citrato como un sólido de color blanco esponjoso

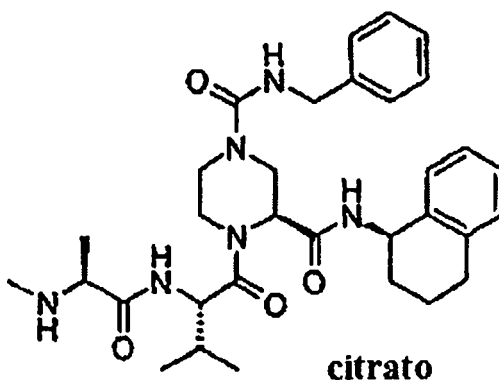
ES 2 328 405 T3

(193 mg): $^1\text{H NMR } \delta$ (d_6 -DMSO) 10.30 (br s, 4H), 8.39-8.64 (m, 1 H), 8.09-8.19 (m, 1 H), 7.05-7.30 (m, 4 H), 4.55-5.03 (br m, 3 H), 3.00-4.20 (br m, 7 H), 2.63-2.82 (br m, 3 H), 2.46 (s, 3 H), 1.78-2.18 (m, 7 H), 1.63-1.76 (br m, 3 H), 1.28-1.32 (br m, 3 H), 0.79-0.96 (br m, 12 H); $^{13}\text{C NMR } \delta$ (d_6 -DMSO) 176.5, 171.1, 170.7, 170.3, 169.0, 168.8, 168.5, 168.0, 137.2, 137.0; 137.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 126.6, 126.5, 125.8, 125.6, 71.2, 65.6, 56.3, 54.6, 53.5, 53.4, 52.3, 46.5, 44.0, 43.3, 31.2, 31.2, 29.7, 29.3, 28.6, 24.9, 20.5, 20.4, 20.4, 20.3, 20.0, 19.9, 19.3, 19.2, 17.5, 17.4, 16.2; LCMS (APCI⁺) 500.9 (MH⁺, 100%); HPLC (columna C18) 98.1%; HRMS calculado para MH⁺ C₂₈H₄₆N₅O₃ 500.3601, encontrado 500.3601.



Compuesto B

Ácido (S)-4-Benzenesulfonyl-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico [(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida (9, R = benzenesulfonyl, Compuesto B): que puede ser preparado siguiendo el procedimiento del Compuesto A.



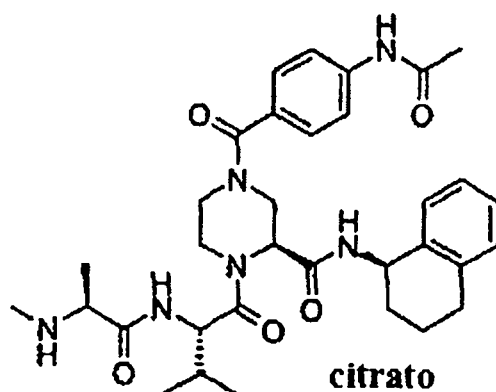
Compuesto C

Ácido (S)-4-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-di carboxílico 1-bencilamida 3-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida (9, R=bencil carbamoil, Compuesto C): que puede ser preparado siguiendo el procedimiento del Compuesto A.

5

10

15

**Compuesto D**

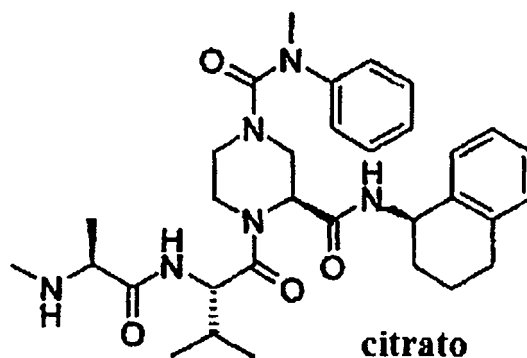
20

Ácido (S)-4-(4-Acetilamino-benzoil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida (9, R=4-(acetilamino)benzoil, Compuesto D): que puede ser preparado siguiendo el procedimiento del Compuesto A.

25

30

35

**Compuesto E**

40

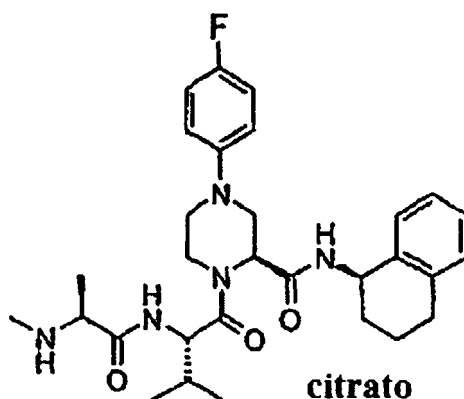
45

Ácido (S)-4-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-di carboxílico 1-(metil-fenil-amida) 3-[[1(R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida]] (9, R = N-metil-N-fenil carbamoil, Compuesto E): que puede ser preparado siguiendo el procedimiento del Compuesto A.

50

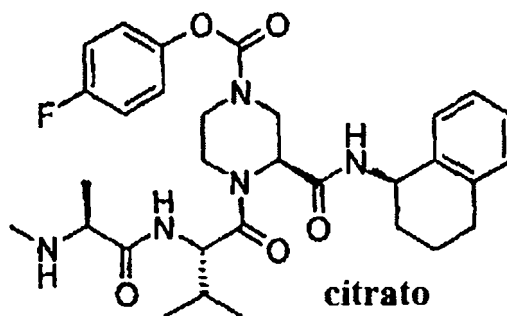
55

60

**Compuesto F**

65

Ácido (S)-4-(4-Fluoro-fenil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)butiril]-piperazina-2-carboxílico [(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida (9, R = 4-fluorofenil, Compuesto F): que puede ser preparado siguiendo el procedimiento del Compuesto A.

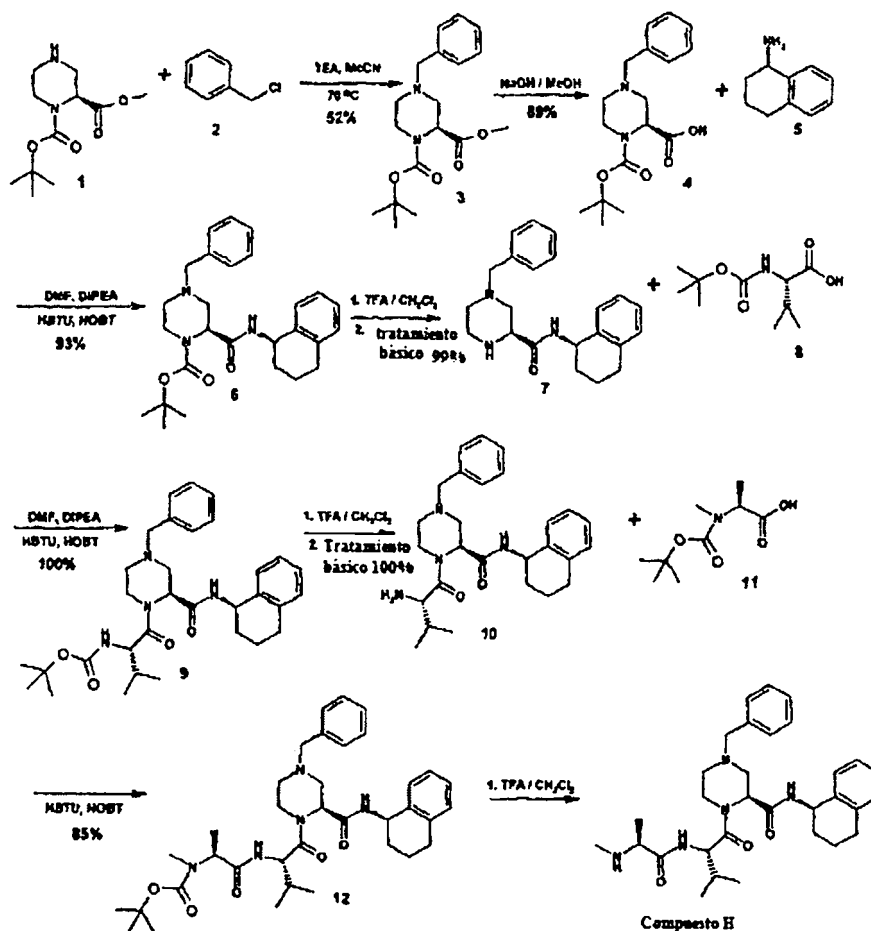


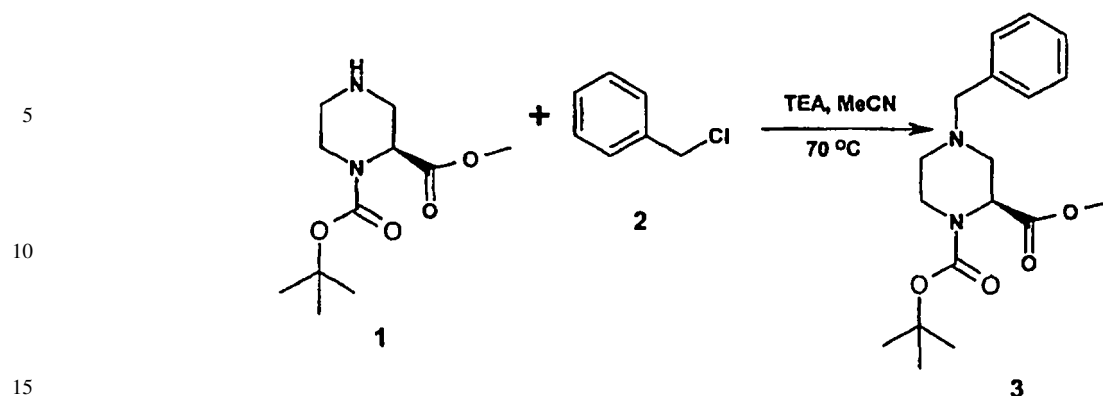
15 **Compuesto G**

20 Ácido (S)-4-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-3-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-carbamoil]-piperazina-1-carboxílico 4-flúor-fenil éster (9, R = 4-fluorfeniloxicarbonil, Compuesto G): que puede ser preparado siguiendo el procedimiento del Compuesto A.

25 Generalmente, los compuestos en la Tabla A se pueden preparar a partir de materias primas disponibles normalmente, siguiendo el procedimiento de la Serie A.

30 *Síntesis de la serie B, ej. Compuesto H*



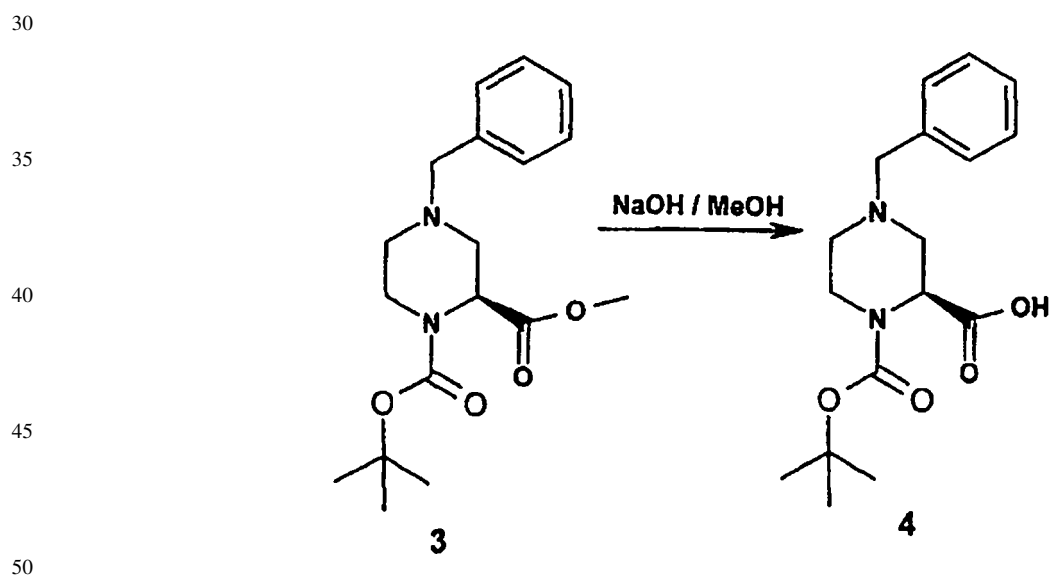


20

25

Ácido (S)-4-Bencil-piperazina-1,2-di carboxílico 1-ter-butil éster 2-metil éster (3): A un frasco seco de fondo redondo con un cuello de 100.0 ml, equipado con una agitador, se le adiciona (S)-1-N-Boc-piperazina-2-carboxílico metil éster (800 mg, 3.275 mmol) bajo N₂. Se adiciona acetonitrilo anhidro (20 ml) al frasco seguido por bencil cloruro (0.38 ml, 3.275 mmol) y trietilamina (1.28 ml, 9.17 mmol). El condensador luego se coloca en el frasco y la mezcla de reacción se calienta a 71°C por 20 minutos. La mezcla de reacción se deja llegar a temperatura ambiente y se concentra bajo presión reducida. Luego se diluye con diclorometano y se lava con agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El compuesto crudo se purifica en columna instantánea utilizando el sistema de gradiente de solvente hexano y acetato de etilo para producir 570 mg (52%) del producto deseado.

Preferiblemente, la temperatura del baño de agua no se eleva más de 20°C, de otra manera la epimerización sucede.

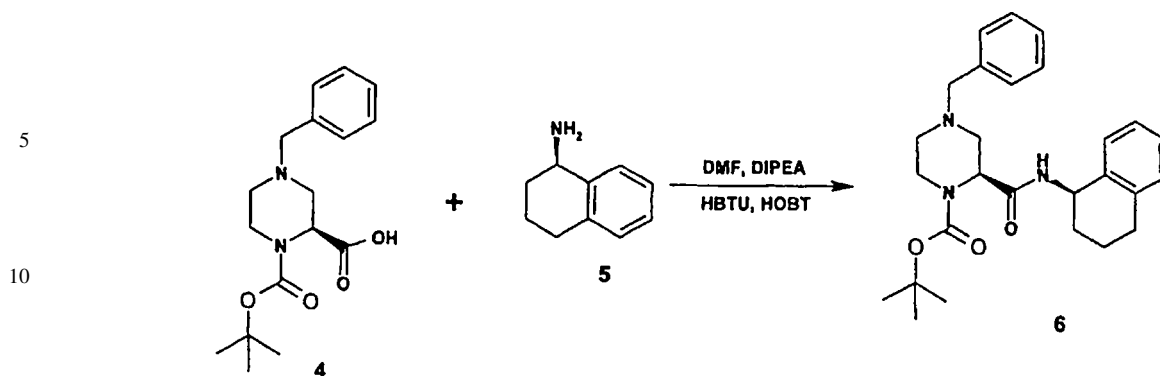


55

60

65

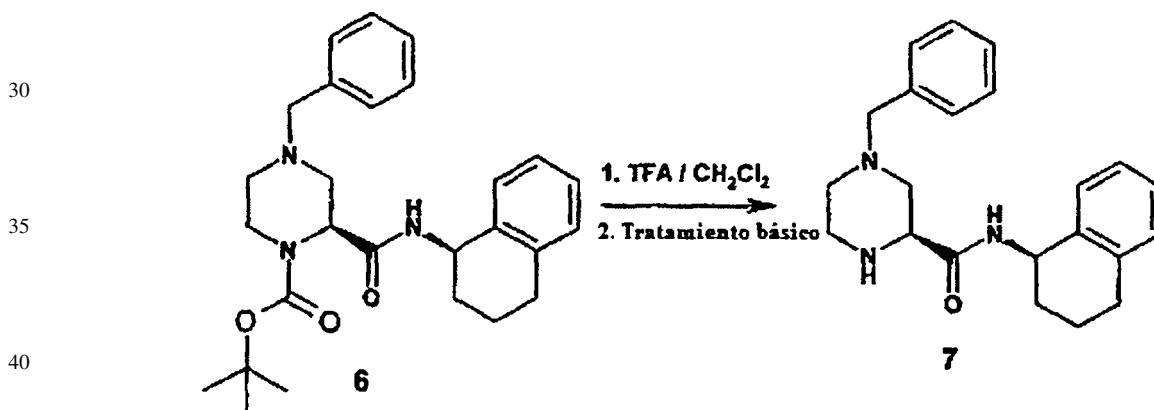
Ácido (S)-4-Bencil-piperazina-1,2-di carboxílico 1-ter-butil éster (4): Al frasco de fondo redondo que contiene el compuesto 3 (720 mg, 2.15 mmol) se le adiciona MeOH (20 ml) seguido por NaOH 1N (12.9 ml, 12.9 mmol) y se agita durante la noche a temperatura ambiente en este punto LCMS muestra un pico del producto a 321 (M+H). La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para retirar el metanol. Se acidifica a un pH alrededor de tres con ácido acético. La mezcla luego se extrae con DCM y la capa orgánica se lava dos veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra bajo presión reducida para obtener un sólido de color blanco 4 (615 mg, 89% de producción). HPLC muestra el compuesto 4 que tiene más del 98% de pureza.



15 Ácido (S)-4-Bencil-2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoi]l-piperazina-1-carboxílico ter-butil éster (6): DMF anhidra (20 ml) se le adiciona a un frasco de fondo redondo de 100 ml que contiene el compuesto 4 (325 mg, 1.014 mmol) bajo N₂. Después de diez minutos diisopropilamina (0.88 ml, 5.07 mmol) se le adiciona al frasco. Luego se agita a temperatura ambiente por 1.5 hrs. (R)-1,2,3,4-Tetrahidro-1-naftilamina (149.3 mg, 1.014 mmol) luego se adiciona al frasco y se agita por 1 hr. Se le adiciona HBTU (423.07 mg, 1.115 mmol) a la reacción seguido por HOBT (152.1 mg, 1.126 mmol). La mezcla de reacción luego se agita a temperatura ambiente bajo N₂ durante la noche, en este punto LCMS muestra la terminación de la reacción. Luego se diluye con EtOAc y se lava posteriormente con ácido cítrico 1.0M, salmuera, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El compuesto crudo se purifica en columna instantánea utilizando un sistema de solvente de gradiente hexano y acetato de etilo para producir 423 mg (93%) del producto deseado 6. HPLC muestra que este compuesto tiene más del 99% de pureza.

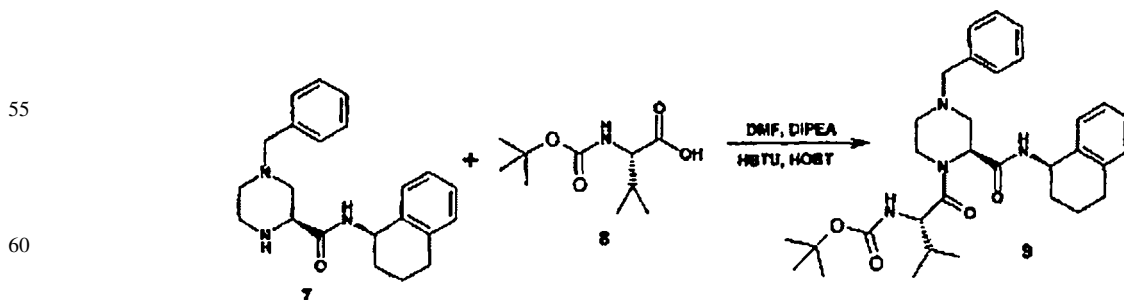
20

25



45 Ácido (S)-4-Bencil-piperazina-2-carboxílico [(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida (7) Diclorometano (15 ml) se le adiciona a un frasco de fondo redondo de 100 ml que contiene el compuesto 6 (423 mg, 0.941 mmol) bajo N₂. Se le adiciona TFA (3.84 ml, 49.86 mmol) al frasco y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida, una vez el LCMS muestra la terminación de la reacción. Luego se diluye con DCM y se basicifica a pH cerca de 10 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra bajo presión reducida para obtener un compuesto espumoso de color blanco 7 (324 mg, 99% de producción).

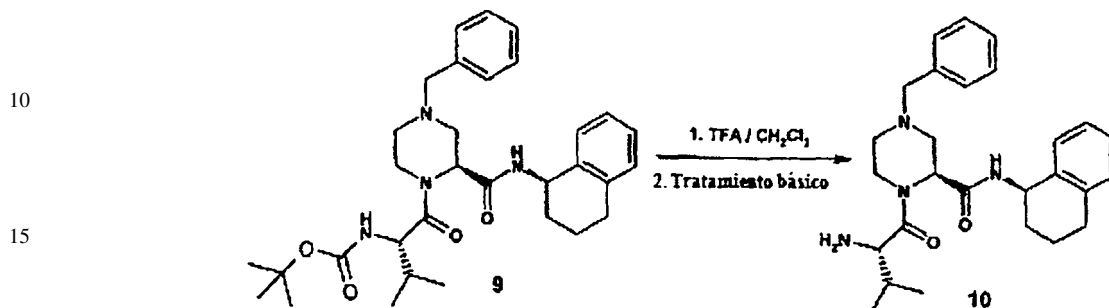
50



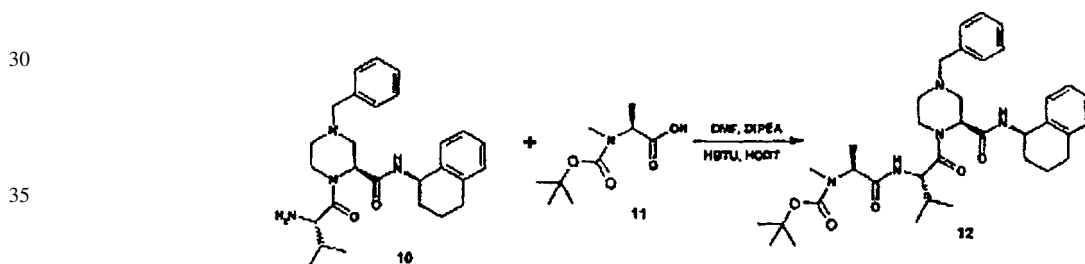
65 Ácido ((S)-1-((S)-4-Bencil-2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoi]l-piperazina-1-carbonil)-2-metil-propil)-carbámico ter-butil éster (9): DMF anhidra (11 ml) se adiciona a un frasco de fondo redondo de 100 ml que contiene el compuesto 7 (190 mg, 0.544 mmol) bajo N₂. Después de diez minutos, se adiciona al frasco diisopropilamina (0.473 ml, 2.72 mmol). Luego se agita a temperatura ambiente por 1 hr. A continuación se adiciona Boc-L-valina (118.19 mg, 0.544 mmol) al frasco y se agita por 1 hr. A la reacción se le adiciona HBTU (227 mg, 0.598

ES 2 328 405 T3

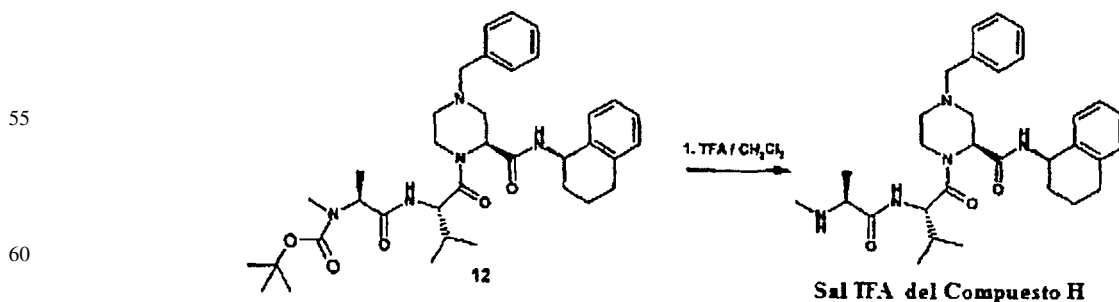
5 mmol) seguido por HOBT (81.6 mg, 0.604 mmol). La mezcla de reacción luego se agita a temperatura ambiente bajo N₂ durante la noche, en este punto LCMS muestra la terminación de la reacción. Luego se diluye con EtOAc y se lava posteriormente con ácido cítrico 1.0M, salmuera, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra bajo presión reducida para producir 356 mg (>100%) del producto deseado 9.



20 Ácido (S)-1-((S)-2-Amino-3-metil-butiril)-4-bencil-piperazina-2-carboxílico [(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida (10). Se adiciona diclorometano (10 ml) a un frasco de fondo redondo de 100 ml que contiene el compuesto 9 (300 mg, 0.547 mmol) bajo N₂. Se adiciona TFA (2.23 ml, 28.98 mmol) al frasco y se agita durante la noche. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida una vez que el LCMS muestra la terminación de la reacción. Luego se diluye con DCM y se basifica a un pH cercano a 10 con solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra bajo presión reducida para obtener un compuesto espumoso de color blanco 10 (250 mg, >100% de producción). HPLC muestra que el compuesto 10 tiene 95% de pureza.



40 Ácido [(S)-1-((S)-1-((S)-4-Bencil-2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoyl]-piperazina-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoyl)-etil)-metil-carbámico ter-butil éster (12): se adiciona DMF anhidro (12 ml) a un frasco de fondo redondo de 100 ml que contiene el compuesto 10 (245 mg, 0.547 mmol) bajo N₂. Después de diez minutos, se adiciona al frasco diisopropilamina (0.476 ml, 2.735 mmol). Luego se agita a temperatura ambiente por 1 hr. Luego se adiciona al frasco Boc-N-metil-L-alanina (111.17 mg, 0.547 mmol) y se agita por otra 1 hr. Se le adiciona HBTU (228.22 mg, 0.602 mmol) a la reacción seguido por HOBT (82.05 mg, 0.607 mmol). La mezcla de reacción, luego se agita a temperatura ambiente, bajo N₂ durante la noche, en este punto el LCMS muestra la terminación de la reacción. Luego se diluye con EtOAc y se lava posteriormente con ácido cítrico 1.0 M, salmuera, bicarbonato de sodio saturado, salmuera, agua y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y concentra bajo presión reducida. El compuesto crudo se purifica en columna instantánea utilizando un sistema de solvente de gradiente hexano y acetato de etilo para producir el producto espumoso de color blanco 294 mg (85%) del producto deseado 12.

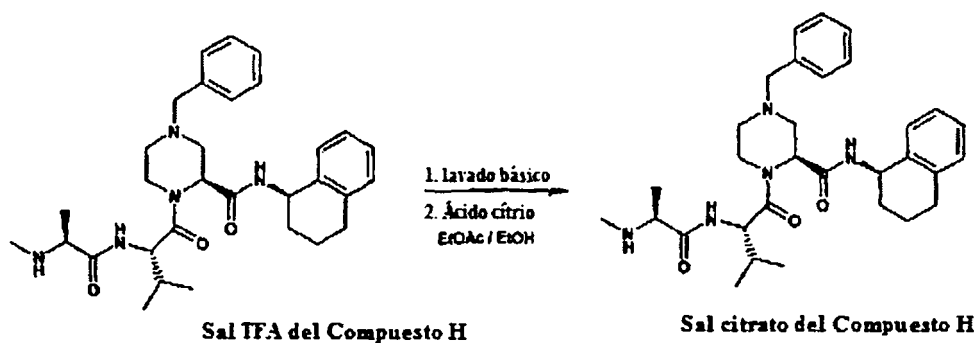


65 Ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico [(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida

Se adiciona diclorometano (9.0 ml) a un frasco de fondo redondo de 100 ml que contiene el compuesto 12 (294 mg, 0.464 mmol) bajo N₂. Se adiciona TFA (1.89 ml, 24.58 mmol) al frasco y se agita durante la noche. La mezcla de

ES 2 328 405 T3

reacción se concentra bajo presión reducida, una vez que el LCMS muestre la terminación de la reacción. Se concentra bajo presión reducida, adicionalmente se co-evapora con hexano y éter para obtener un sólido de color hueso. Este compuesto crudo se purifica por HPLC utilizando acetonitrilo y TFA 0.1% en un sistema de solvente acuoso para obtener el compuesto final, ejemplo 1 (290 mg, 96.5%). HPLC muestra este compuesto que tiene más del 99% de pureza.



Ejemplo 1

TFA sal (216 mg, 0.33 mmol) se disuelve en EtOAc y se lava dos veces con solución saturada de bicarbonato de sodio. El pH de la capa acuosa es cercano a 10. La capa orgánica se lava con salmuera y se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra bajo presión reducida. Adicionalmente se seca en alto vacío para obtener una espuma de color blanco con producción cuantitativa. Luego se vuelve a disolver en EtOAc (10 ml) y EtOH (0.2 ml). Se adiciona al frasco ácido cítrico anhidro sólido (59 mg, 0.31 mmol) y se agita bajo N_2 por una hr. La mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida para obtener un sólido de color blanco. Se seca bajo alto vacío (225 mg, 94%).

Composiciones Farmacéuticas

La presente invención además incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva farmacéuticamente de uno o más de los compuestos descritos anteriormente como ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son apropiadas para la administración enteral, tal como oral o rectal, y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo tumores, especialmente tumores cancerosos, y otros cánceres solos o en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos inventivos son útiles para la fabricación de composiciones farmacéuticas que tienen una cantidad efectiva del compuesto en conjunto o mezcla con excipientes o portadores apropiados para su aplicación enteral o parenteral. Ejemplos incluyen tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con (a) diluentes; (b) lubricantes, (c) aglutinantes (tabletas); si se desea, (d) desintegrantes; y/o (e) adsorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes. Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y supositorios, se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o contienen adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, de humectación o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, las composiciones también pueden contener otras sustancias valiosas terapéuticamente. Las composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen preferiblemente aproximadamente 1 a 50% del ingrediente activo.

Más generalmente, la presente invención también se relaciona con el uso de los compuestos de la invención para la fabricación de un medicamento, en particular para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades proliferativas.

También se contempla el uso de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente y de ahora en adelante para el tratamiento de una enfermedad proliferativa.

Las formulaciones apropiadas también incluyen formulaciones para la administración parenteral, tales como soluciones de inyección estéril no-acuosa y acuosa, que pueden contener antioxidantes, soluciones reguladoras, bacteriostáticos y solutos que dan la formulación isotónica con la sangre del recipiente pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no-acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en contenedores de dosis por unidad o multi-dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en una condición liofilizada (liofilizado) que requiere solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de utilizar.

ES 2 328 405 T3

Las soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar de polvos estériles, gránulos y tabletas de las clases descritas previamente.

5 La composición farmacéutica contiene una cantidad efectiva farmacéuticamente del presente agente activo junto con otros excipientes, portadores, rellenos, diluentes farmacéuticamente aceptable y similar. El término terapéuticamente cantidad efectiva como se utiliza en este punto indica una cantidad necesaria para administrar a un huésped, para lograr un resultado terapéutico, especialmente un efecto anti-tumor, por ejemplo, inhibición de proliferación de células cancerosas malignas, células tumorales benignas u otras células proliferativas.

10 Como se discute anteriormente, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar enfermedades proliferativas. De esta manera, la presente divulgación además se relaciona con un método para tratar una enfermedad proliferativa que comprende la administración de una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la invención a un mamífero, preferiblemente un humano, con necesidad de dicho tratamiento.

15 Una enfermedad proliferativa es principalmente una enfermedad tumoral (o cáncer) (y/o cualquier metástasis).

20 Los compuestos inventivos son particularmente útiles para tratar un tumor que puede ser un cáncer de pecho, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, neuroblastoma, cáncer de cabeza y/o cuello o cáncer de la vejiga, o en un sentido más amplio cáncer renal, de cerebro o gástrico; en particular (i) un tumor de mama; un tumor epidermoide, tales como un tumor de cabeza y/o cuello epidermoide o un tumor de boca; un tumor de pulmón, por ejemplo un tumor de pulmón de célula pequeña o no-pequeña; un tumor gastrointestinal, por ejemplo, un tumor colorectal; o un tumor genitourinario, por ejemplo, un tumor de próstata (especialmente un tumor de próstata refractario-hormona); o (ii) una enfermedad proliferativa es decir refractario al tratamiento con otros quimioterapéuticos; o (iii) un tumor es decir refractario al tratamiento con otros quimioterapéuticos debido a la resistencia multi-fármaco. En un sentido más amplio de la invención, una enfermedad proliferativa adicionalmente puede ser una condición hiperproliferativa tal como leucemias, hiperplasias, fibrosis (especialmente pulmonar, pero también otros tipos de fibrosis, tales como fibrosis renal), angiogénesis, psoriasis, aterosclerosis y proliferación de músculo liso en los vasos sanguíneos, tal como estenosis o restenosis seguido por la angioplastia.

30 En caso de un tumor, una enfermedad tumoral, un carcinoma o un cáncer se mencionan, también la metástasis en el órgano o tejido original y/o en cualquier otro sitio se implican alternativamente o en adición, cualquiera que sea el sitio del tumor y/o metástasis.

35 El compuesto inventivo es selectivamente tóxico o más tóxico para las células que proliferan rápidamente que a las células normales, particularmente en células cancerosas humanas, por ejemplo, tumores cancerosos, el compuesto tiene efectos significativos antiproliferativos y promueve la diferenciación, por ejemplo, detención del ciclo celular y apoptosis.

40 Los compuestos de la presente invención, se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes anticáncer, tales como compuestos que inhiben el tumor angiogénesis, por ejemplo, los inhibidores de la proteasa, inhibidores del receptor de la quinasa del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores del receptor de la quinasa del factor de crecimiento vascular y similares; fármacos citotóxicos, tales como antimetabolitos, como antimetabolitos análogos de la purina y pirimidina; agentes antimitóticos como fármacos estabilizantes de microtúbulo y alcaloides antimitóticos; complejos de coordinación de platino; antibióticos anti-tumor; agentes de alquilación, tales como mostaza nitrogenada y nitrosoureas; agentes de endocrina, tales como adrenocorticosteroides, andrógenos, anti-andrógenos, estrógenos, anti-estrógenos, inhibidores de aromatasa, agonistas de la hormona que libera la gonadotropina y análogos de la somatostatina y compuestos que dirigen una enzima o receptor es decir sobre expresa y/o de otra manera involucra una ruta metabólica específica que no se regula en la célula tumoral, por ejemplo ATP y GTP inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de la histona deacetilasa, inhibidores de la proteína quinasa, tales como inhibidores de la serina, treonina y tirosina quinasa, por ejemplo, Abelson proteína tirosina quinasa y los diferentes factores de crecimiento, sus receptores e inhibidores de la quinasa por consiguiente, tales como, inhibidores del receptor de la quinasa del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de la quinasa del receptor del factor de crecimiento I endotelial vascular, inhibidores del factor de crecimiento fibroblasto, inhibidores del receptor del factor de crecimiento como-insulina y inhibidores de la quinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de la plaqueta y similares; inhibidores de la metionina aminopeptidasa, inhibidores de la proteasoma, e inhibidores de la ciclooxigenasa, por ejemplo, inhibidores de la ciclooxigenasa-1 o-2.

60 La presente divulgación además se relaciona con un método que promueve la apoptosis en las células que proliferan rápidamente, en donde el método comprende el contacto de las células que proliferan rápidamente con una cantidad que promueve la apoptosis efectiva de un inhibidor de IAP (IAPI). Preferiblemente, el compuesto IAPI es un compuesto de la fórmula I actual.

65

ES 2 328 405 T3

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Los siguientes compuestos se producen por métodos descritos en la literatura, y se verifica por HPLC-MS.

Tabla 1 HPLC-MS		
#	IUPAC	MS (ESI)
10	1 ácido 4-etil-1-[3-metil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida	472.45 (M+H)+
15	2 ácido 4-isopropil-1-[3-metil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida	486.41 (M+H)+
20	3 ácido 4-ciclohexil-1-[3-metil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida	526.44 (M+H)+
25	4 ácido 1-[3,3-dimetil-2-(2-metilaminopropionil-amino)butiril]-4-fenilpiperazina-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida	534.43 (M+H)+
30	5 ácido 1-[3,3-dimetil-2-(2-metilaminopropionil-amino)butiril]-4-(5-nitropiridin-2-il)-piperazina-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-amida	580.40 (M+H)+
35	6 ácido 5-[4-[3-metil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-carbamoil]-piperazina-1-il-naftaleno-1-sulfónico	650.39 (M+H)+
40	7 ácido 4-bencil-1-[3,3-dimetil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida	548.6 (M+H)+
45	8 ácido 4-ciclohexil-1-[3-metil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-1,4,5,6-tetrahidropirazina-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida	524.5 (M+H)+
50	9 ácido 4-ciclohexil-1-[3-metil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,4]-diazepina-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida	538.5 (M+H)+
55	10 ácido 3-cloro-4-ciclohexil-1-[3-metil-2-(2-metilamino-propionil-amino)-butiril]-[1,4]-diazepan-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-amida	574.5, 576.5 (M+H)+
60	11 ácido 1-[2-(3-aminometilazetidín-1-il)-acetil]-4-bencil-piperazina-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-amida	476.4 (M+H)+
65	12 ácido 1-[2-(3-aminometilazetidín-1-il)-acetil]-4-bencil-1,4,5,6-tetrahidropirazina-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida	474.4 (M+H)+

Ejemplo 2

Ensayos

55 Ensayo de la Proliferación Celular

La capacidad de los compuestos de la invención para inhibir el crecimiento de célula tumoral *in vitro* se monitorea utilizando el Ensayo de la Proliferación Celular CellTiter 96[®] AQ_{ueous} Non-Radioactive (Promega). Este ensayo se compone de soluciones de un compuesto tetrazolio novedoso [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio, sal interior; MTS] y un reactivo de acoplamiento de electrón (metosulfato de fenazina) PMS. MTS se bio-reduce por células en un producto formazan, la absorbancia de esta se mide a 490 nm. La conversión de MTS en el producto formazan acuoso soluble se logra mediante las enzimas dehidrogenasas encontradas en las células activas metabólicamente. La cantidad de producto formazan según se mide por la cantidad de absorbancia a 490 nm es directamente proporcional al número de células vivas en el cultivo. Los valores de IC₅₀ de compuestos, enumerados en las Tablas 1-3 en el ensayo celular descrito, oscilan entre < 0.01 nM a > 10 μM. Los valores para los compuestos preferidos oscilan entre 0.005-10 μM.

ES 2 328 405 T3

Con el fin de medir la capacidad de los compuestos inventivos para unir el punto de enlace del péptido BIR3, un ensayo de fase de solución en la plataforma de tecnología FMAT o ELISA se utiliza.

Fmat

5 El péptido Smac 7-mer biotinilado (AVPIAQK, grupo ϵ -amino lisina es biotinilado) se inmoviliza sobre perlas recubiertas con estreptavidina. La proteína fusión GST-BIR3 se precipita con perlas FMAT y se detecta utilizando anticuerpos anti-GST marcados fluorescentes. Considerablemente, el péptido Smac no-biotinilado es altamente efectiva en la competencia de GST-BIR3 fuera de las perlas FMAT. La IC_{50} para Smac no-biotinilado es 400 nM. Los valores de IC_{50} de los compuestos enumerados en las Tablas 1-3 en el ensayo FMAT descrito, oscilan entre 0.025 a más de 10 μ M.

Elisa

15 Los compuestos se incuban con la proteína fusión GST-BIR3 y el péptido SMAC biotinilado (AVPFAQK) en placas de 96 pozos recubiertas con estreptavidina. Para el Elisa XIAP BIR3 Smac, Una fusión GST-BIR3 que contiene 248-358 aminoácidos de XIAP se utilizó. Para el Elisa CIAP1 BIR3 Smac, una fusión GST-BIR3 que contiene 259-364 aminoácidos de CIAP1 se utilizó. Después de una incubación de 30 minutos, los pozos se lavan extensamente. La proteína fusión GST-BIR3 restante se monitorea por el ensayo ELISA involucrando en primer lugar, la incubación con anticuerpos anti-GST de cabra seguido por el lavado y la incubación con anticuerpos anti-goat conjugados con fosfatasa alcalina. La señal se amplifica utilizando Attophos (Promega) y se lee con Cytoflour Ex 450 nm/40 y Em 580 nm. IC_{50} s corresponde a la concentración del compuesto que desplaza la mitad de la señal GST-BIR3. La IC_{50} para Smac no-biotinilado es 400 nM. Los valores de IC_{50} de los compuestos enumerados en las Tablas 1-3 en los ensayos de ELISA descritos oscilan entre 0.005 μ M a más de 10 μ M.

25

Ejemplo 3

30 Valores de IC_{50} para los compuestos de la Serie A para XIAP. Un ensayo capaz de medir la discontinuidad de la interacción de la proteína-proteína péptido-(XIAP)BIR3 Smac se fundamenta en el oficio según se describe en el Ejemplo 2. En este ensayo los compuestos Inhibidores IAP compiten con un péptido Smac inmovilizado por la ocupación del punto de enlace BIR3 de XIAP. El fundamento para esta estrategia resulta de la naturaleza exclusiva mutuamente de ya sea la Caspasa 9 o el enlace Smac en el punto BIR3.

35 Los ensayos se llevan a cabo y los valores de IC_{50} se calculan a continuación:

Cálculos de IC_{50}

40 entrada 3 x 4 μ L ensayo detenido sobre la membrana Immobilon, fondo no lavado (3 pozos) ensayo con H₂O en lugar del control positivo de enzima (4 pozos) DMSO al 3% en lugar del control baño del compuesto (1 pozo) sin mezcla de reacción

45 Los valores de IC_{50} se calculan por análisis de regresión logarítmica del porcentaje de inhibición de cada compuesto a 4 concentraciones (usualmente serie de dilución 3- o 10-veces que inicia a 10 μ M). en cada experimento, la inhibición actual para el compuesto referencia se utiliza para la normalización de valores de IC_{50} en la base de un valor medio del inhibidor de referencia: IC_{50} Normalizado = medición promedio de IC_{50} ref. IC_{50} /medición ref. IC_{50}

50 Determinaciones de la actividad de los compuestos en este punto utilizando el método de prueba descrito en este punto y como son bien conocidos en el oficio, se utilizan con los siguientes compuestos de prueba de fórmula (I). Como se muestra en la Tabla 2, los compuestos de la Serie A de prueba muestran actividad agonista XIAP. "Actividad" como se utiliza en este punto se define como que tienen valores de IC_{50} para inhibición dirigida de IAP de menos de 10 μ M. Específicamente, en la tabla:

55

60

65

ES 2 328 405 T3

"X" indica un valor de IC₅₀ de menos de 10 µM para XIAP.

" - indica un valor de IC₅₀ de igual o más de 10 µM para XIAP.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabla 2. Niveles de IC ₅₀ para los compuestos de la Serie A		XIAP
#	IUPAC	IC ₅₀
1	ácido 4-Bencil-1-[3-metil-2-(2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
2	ácido 4-Benzenesulfonil-1-[3-metil-2-(2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
3	ácido (S)-1-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-piridin-3-ilmetil-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
4	ácido (S)-1-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-(3-fenoxi-bencil)-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
5	ácido (S)-4-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-di carboxílico 1-bencilamida 3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida]	X
6	ácido (S)-4-(4-Metoxi-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
7	ácido (S)-4-Cyclopentilmetil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
8	ácido (S)-4-Isobutil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
9	ácido (S)-1-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-piridin-4-ilmetil-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
10	ácido (S)-4-(4-Fluoro-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
11	ácido (S)-4-Cyclohexanesulfonil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
12	ácido (S)-1-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-(4-trifluorometil-bencil)-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
13	ácido (S)-4-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilcarbamoil)-piperazina-1- carboxílico bencil	X

ES 2 328 405 T3

	éster	
5	14 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
10	15 ácido (S)-4-(1H-Indol-4-ilmetil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
15	16 ácido (S)-4-(4-Acetilamino-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
20	17 ácido (S)-4-(4-Fluoro-benzoil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
25	18 ácido (S)-4-(3-Metoxi-propionil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
30	19 ácido (S)-4-Cyclohexilmetil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
35	20 ácido (S)-1-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
40	21 ácido (S)-4-(3,3-Dimetil-butiril)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
45	22 ácido (S)-1-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-tiazol-5-ilmetil-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
50	23 ácido (S)-1-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-(4-trifluorometoxi-bencil)-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
55	24 ácido (S)-4-(3-Metil-butiril)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
60	25 ácido (S)-1-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-propil-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
65	26 ácido (S)-1-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-(3,3,3-trifluoro-propano-1-sulfonil)-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
	27 ácido (S)-4-(4-Acetilamino-benzoil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
	28 ácido (S)-4-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-ciclopentilamida 3-[(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida]	X
	29 ácido (S)-4-(3-Metoxi-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-	X

ES 2 328 405 T3

	propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	
5	30 ácido (S)-4-Metanosulfonil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
10	31 ácido (S)-4-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilcarbamoil)-piperazina-1- carboxílico isobutil éster	X
15	32 ácido (S)-4-Etil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
	33 ácido (S)-4-butiril-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
20	34 ácido (S)-4-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilcarbamoil)-piperazina-1- carboxílico 4-flúor-fenil éster	X
25	35 ácido (S)-4-(4-Fluoro-benzenosulfonil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
30	36 ácido (S)-4-Cyclopropilmetil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
35	37 ácido (S)-4-(2-Metoxi-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
40	38 ácido (S)-4-(2-Metoxi-etil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
45	39 ácido (S)-4-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-di carboxílico 1-ter-butilamida 3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida]	X
50	40 ácido (S)-4-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-di carboxílico 1-[(4-flúor-fenil)-amida] 3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida]	X
55	41 ácido (S)-4-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-di carboxílico 1-fenilamida 3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida]	X
60	42 ácido (S)-4-(3-isoxazol-5-il-thiophene-2-sulfonil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
	43 ácido (S)-4-(4-Ciano-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
65	44 ácido (S)-4-(4-Fluoro-fenil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-	X

ES 2 328 405 T3

	1-il)-amida	
5	45 ácido (S)-4-(2-Cloro-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
10	46 ácido (S)-1-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-fenetil-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
15	47 ácido (S)-1-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-(pirrolidina-1-carbonil)-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
20	48 ácido (S)-4-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-di carboxílico 1-isopropilamida 3-[(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida]	X
25	49 ácido (S)-1-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-piridin-2-ilmetil-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
30	50 ácido (S)-4-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-di carboxílico 1-(metil-fenil-amida) 3-[(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida]	X
35	51 ácido (S)-4-(4-Metil-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
40	52 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
45	53 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
50	54 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
55	55 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X
60	56 (S)-1-[(S)-3-Metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-ácido carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida X	
	57 ácido [(S)-1-((S)-1-((S)-4-Bencil-2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)carbamoil]-piperazina-1-carbonil)-2-metil-propilcarbamoil)-etil]-metil-carbámico ter-butyl éster	-
	58 ácido [(S)-1-((S)-2-((S)-4-Bencil-2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)carbamoil]-piperazin-1-il)-1-ciclohexil-2-oxo-etilcarbamoil)-etil]-metil-carbámico ter-butyl éster	-
	59 ácido (S)-1-[(S)-2-Ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-1-il)-amida	X

Ejemplo 4

65 Los valores de IC₅₀ para los compuestos de la Serie B se proporcionan para XIAP. Los ensayos se llevan a cabo como se describen arriba utilizando métodos bien conocidos en el oficio.

ES 2 328 405 T3

Las determinaciones de la actividad de los compuestos en este punto utilizando el método de prueba descrito en este punto y como se conocen bien en el oficio, se utilizan con los siguientes compuestos de prueba de fórmula (I). Como se muestra en la Tabla 3, los compuestos de la Serie B de prueba muestran actividad agonista XIAP. "Actividad" como se utiliza en este punto se define como que tienen valores de IC₅₀ para la inhibición dirigida de IAP de menos de 10 μM. Específicamente, en la tabla:

"X" indica un valor de IC₅₀ de menos de 10 μM para XIAP.

"-" indica un valor de IC₅₀ de igual o más de 10 μM para XIAP.

Tabla 3. Niveles de IC ₅₀ para los compuestos de la Serie B		XIXP
#	IUPAC	IC ₅₀
61	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico fenetil-amida	X
62	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico indan-1-ilamida	X
63	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico [2-(3-flúor-fenil)-etil]-amida	X
64	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico benzidril-amida	X
65	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico bencilamida	X
66	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (2-piridin-3-il-etil)-amida	-
67	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico [2-(2-flúor-fenil)-etil]-amida	X
68	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida	X
69	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (2-piridin-4-il-etil)-amida	-
70	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico 4-flúor-bencilamida	X
71	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico [2-(4-flúor-fenil)-etil]-amida	X
72	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (3-fenil-propil)-amida	-
73	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (tiazol-2-ilmetil)-amida	-
74	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida	X
75	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (9H-fluoren-9-il)-amida	X
76	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico etil-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida	X
77	ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-	-

	piperazina-2- carboxílico cicloheptilmetil-amida	
5	78 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico indan-2-ilamida	X
	79 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico ciclohexilmetil-amida	X
10	80 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (1-bencil-2-fenil-etil)-amida	X
	81 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico ciclopentilmetil-amida	X
15	82 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (furan-2-ilmetil)-amida	X
	83 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (3-metil-butil)-amida	-
20	84 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico 3,5-difluoro-bencilamida	X
25	85 (S)-N-{(S)-1-[(S)-4-Bencil-2-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-propil}-2-metilamino-propionamida	X
	86 (S)-N-{(S)-1-[(S)-4-Bencil-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinoline-2-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-propil}-2-metilamino-propionamida	X
30	87 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico ((R)-1-fenil-etil)-amida	X
35	88 ácido (S)-4-Bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2- carboxílico (piridin-3-ilmetil)-amida	X, -

40 Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

45 Documentos de patentes citadas en la descripción

- WO 2004005248 A [0046]

50 Literatura no-patente citada en la descripción

- K. Rossen; J. Sager; L.M. DiMichele. *Tetrahedron Letters*, 1997, vol. 38 (18), 3183-3186 [0067]
- A. v. Zychlinski; I. Ugi. *HETEROCYCLES*, 1998, vol. 49, 29-32 [0067]

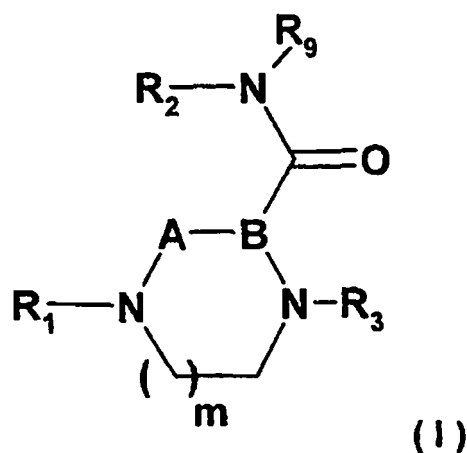
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un Compuesto de fórmula (I),

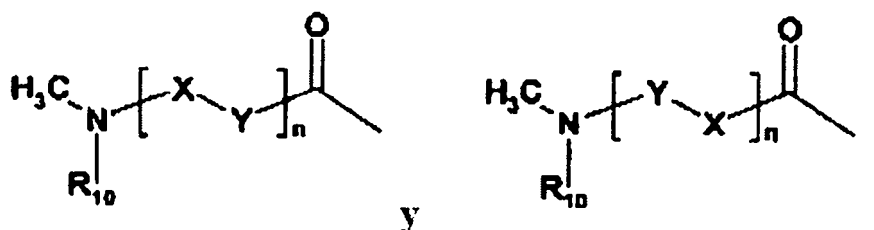


en donde

25 R^1 es un átomo de hidrógeno, o un radical alquil, heteroalquil, alquenil, heteroalquenil, alquinil, heteroalquinil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, alquilcicloalquil, heteroalquilcicloalquil, aralquil o heteroaralquil, cualquiera de los cuales además puede ser sustituido con al menos un halógeno;

30 R^2 es un radical alquil, heteroalquil, alquenil, heteroalquenil, alquinil, heteroalquinil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, alquilcicloalquil, heteroalquilcicloalquil, aralquil o heteroaralquil, cualquiera de los cuales además puede ser sustituido con al menos un halógeno;

35 R^3 se selecciona de una de las siguientes estructuras:



m es un número entero 1, 2 o 3;

50 n es un número entero 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

A-B juntos son $-\text{CHR}^4-\text{CH}-$, $-\text{CR}^5=\text{C}-$ o $-\text{CO}-\text{CH}-$;

55 cada X, independientemente una de la otra, es un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo de fórmula CR^6R^7 , CO , NR^8 , un grupo cicloalquileno opcionalmente sustituido, un heterocicloalquileno opcionalmente sustituido, un arileno opcionalmente sustituido, o un heteroarileno opcionalmente sustituido;

60 cada Y, independientemente una de la otra, es un enlace, un átomo de oxígeno, un átomo de azufre, un grupo de fórmula CR^6R^7 , CO , NR^8 , un grupo cicloalquileno opcionalmente sustituido, un heterocicloalquileno opcionalmente sustituido, un arileno opcionalmente sustituido, o un heteroarileno opcionalmente sustituido;

R^4 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, o un radical alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, alquilcicloalquil, heteroalquilcicloalquil, heterocicloalquil, aralquil o heteroaralquil;

65 R^5 es un átomo de hidrógeno, o un radical alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, alquilcicloalquil, heteroalquilcicloalquil, heterocicloalquil, aralquil o heteroaralquil;

ES 2 328 405 T3

los radicales R⁶, independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno, o un radical alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, alquilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, heterocicloalquil, aralquil o heteroaralquil;

5 los radicales R⁷, independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno, o un radical alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, alquilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, heterocicloalquil, aralquil o heteroaralquil;

10 los radicales R⁸, independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno, o un radical alquil, alquenil, alquinil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, alquilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, heterocicloalquil, aralquil o heteroaralquil;

15 R⁹ es un hidrógeno o es un radical alquil, heteroalquil, aril, heteroaril, cicloalquil, heterocicloalquil, alquilocicloalquil, heteroalquilocicloalquil, aralquil o heteroaralquil, o R² y R⁹ con el átomo de nitrógeno pueden formar un heteroaril o heteroaralquil; y

R¹⁰ es un hidrógeno o es un alquil o heteroalquil;

20 en donde, siempre que se mencione,

alquil se refiere a un grupo de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado que tiene 1 a 20 átomos de carbono;

25 alquenil y alquinil se refiere a al menos grupos hidrocarburo parcialmente insaturados, de cadena lineal o ramificada que tienen de 2 a 20 átomos de carbono;

donde en un alquil, alquenil o alquinil, uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno -COOH, -OH, -SH, -SO₍₀₋₂₎R⁴, -NH₂, -NO₂, =O, =S, =NH;

30 heteroalquil se refiere a grupos de fórmulas R^a-O-Y^{a-}, R^a-S-Y^{a-}, R^a-N(R^b)-Y^{a-}, R^a-CO-Y^{a-}, R^a-O-CO-Y^{a-}, R^a-CO-OY^{a-}, R^a-CO-N(R^b)-Y^{a-}, R^a-N(R^b)-CO-Y^{a-}, R^a-O-CO-N(R^b)-Y^{a-}, R^a-N(R^b)-CO-O-Y^{a-}, R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^{a-}, R^a-OCO-O-Y^{a-}, R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^{a-}, R^a-CS-Y^{a-}, R^a-O-CS-Y^{a-}, R^a-CS-O-Y^{a-}, R^a-CS-N(R^b)-Y^{a-}, R^a-N(R^b)-CSY^{a-}, R^a-O-CS-N(R^b)-Y^{a-}, R^a-N(R^b)-CS-O-Y^{a-}, R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^{a-}, R^a-O-CS-O-Y^{a-}, R^a-S-CO-Y^{a-}, R^a-CO-SY^{a-}, R^a-S-CO-N(R^b)-Y^{a-}, R^a-N(R^b)-CO-S-Y^{a-}, R^a-S-CO-O-Y^{a-}, R^a-O-CO-S-Y^{a-}, R^a-S-CO-S-Y^{a-}, R^a-S-CS-Y^{a-}, R^a-CS-S-Y^{a-}, R^a-S-CS-N(R^b)-Y^{a-}, R^a-N(R^b)-CS-S-Y^{a-}, R^a-S-CS-O-Y^{a-}, R^a-O-CS-S-Y^{a-}, por lo cual R^a es un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆, un alquenil C₂-C₈ o un alquinil C₂-C₆; R^b es un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆, un alquenil C₂-C₆ o un alquinil C₂-C₆; R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆, un alquenil C₂-C₆ o un alquinil C₂-C₆; R^d es un átomo de hidrógeno, un grupo alquil C₁-C₆, un alquenil C₂-C₆ o un alquinil C₂-C₆ y Y^a es un enlace directo, un grupo alquilenil C₁-C₆, un alquenilenil C₂-C₆ o un alquinilenil C₂-C₆,

40 por lo cual cada grupo heteroalquil contiene al menos un átomo de carbono y uno o más átomos de hidrógeno se pueden reemplazar por átomos de flúor o cloro,

45 donde los grupos heteroalquil también pueden ser grupos nitrilo, isonitrilo, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato o alquilnitrilo C₁-C₂₀;

50 cicloalquil (también en cicloalquilenil) se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado, que tiene 1 o 2 o 3 anillos que forman un marco, que contiene 3 a 14 átomos de carbono, o dicho grupo en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o -COOH, -OH, =O, -SH, =S, -NH₂, =NH, -NO₂, grupos alquil o heteroalquil son alquil y heteroalquil como se definen anteriormente, o en el caso de cicloalquilenil opcionalmente sustituido como se define a continuación;

55 heterocicloalquil (también en heterocicloalquilenil) se refiere a un grupo cicloalquil como se define anteriormente, en el cual 1, 2 o 3 átomos de anillo de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre y que tiene 1 o 2 anillos con 3 a 10 átomos de anillo, o dicho grupo en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o -COOH, -OH, =O, -SH, =S, -NH₂, =NH, -NO₂, grupos alquil o heteroalquil con alquil y heteroalquil como se definen anteriormente, o en el caso de cicloalquilenil opcionalmente sustituido como se define a continuación;

60 alquilocicloalquil se refiere a un grupo que, de acuerdo con las definiciones anteriores, contiene tanto cicloalquil como alquil,

65 grupos alquenil o alquinil como se definen anteriormente, donde además el grupo cicloalquil tiene uno o dos anillos con 3 a 10 átomos de anillo de carbono, y uno o dos grupos alquil, alquenil o alquinil están presentes con 1 o 2 a 6 átomos de carbono;

heteroalquilocicloalquil se refiere a grupos alquilocicloalquil como se definen anteriormente, en los cuales 1, 2 o 3 átomos de anillo de carbono y/o átomos de carbono se reemplazan por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio,

ES 2 328 405 T3

selenio, fósforo o azufre, donde el grupo heteroalquilocicloalquil posee 1 o 2 anillos con 3 a 10 átomos de anillo y uno o dos grupos alquil, alqueniil, alquinil o heteroalquil, cada uno como se definen anteriormente con 1 o 2 a 6 átomos de carbono y

5 por lo cual los grupos cíclicos son saturados o son mono-, di- o tri-insaturados;

aril (también en arileno) se refiere a un grupo aromático, que tiene uno o más anillos con 6 a 14 anillos de carbono, o dicho grupo en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o -COOH, -OH, -SH, =NH, -NO₂, grupos alquil o heteroalquil, donde alquil y heteroalquil son como se definen
10 anteriormente, o en el caso de arileno opcionalmente sustituido como se define a continuación;

heteroaril (también en heteroarileno) se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos con 3 a 14 átomos de anillo, y 1, 2, 3 o 4 átomos de anillo de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre, o dicho grupo en el cual uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o -COOH, -OH, -SH, =NH, -NO₂,
15 grupos alquil o heteroalquil con alquil y heteroalquil como se definen anteriormente, o en el caso de heteroarileno opcionalmente sustituido como a continuación;

aralquil se refiere a grupos que, de acuerdo con las definiciones anteriores, contiene cualquier grupo aril y alquil, alqueniil, alquinil y/o cicloalquil, con el fin de que contenga uno o dos anillos aromáticos con 6 a 10 átomos de anillo
20 de carbono y uno o dos grupos alquil, alqueniil y/o alquinil como se definen anteriormente con 1 o 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquil como se definen anteriormente con 5 o 6 átomos de anillo de carbono;

heteroaralquil se refiere a un grupo aralquil como se define anteriormente, que contiene uno o dos anillos aromáticos con 5 o 6 a 10 átomos de anillo de carbono y uno o dos grupos alquil, alqueniil y/o alquinil como se definen
25 anteriormente con 1 o 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquil como se definen anteriormente con 5 o 6 átomos de anillo de carbono, por lo cual 1, 2, 3 o 4 de estos átomos de carbono se reemplazan por átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno y los grupos cíclicos son saturados o son mono- di- o tri-insaturados;

donde las expresiones alquilocicloalquil, heterociclicicloalquil, aralquil y heteroaralquil adicionalmente se refieren
30 a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o grupos OH, =O, SH, =S, NH₂, =NH o NO₂, y aril y heteroaril además a las fracciones sustituidas correspondientes mencionadas ya anteriormente se refieren a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por = O, =S o grupos NH₂;

y donde "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos en los cuales uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan
35 por ejemplo, por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o -COOH, -OH, =O, -SH, =S, -NH₂, =NH, -NO₂, grupos alquil o heteroalquil con alquil y heteroalquil como se definen anteriormente, o además se refiere a grupos que son sustituidos por grupos no sustituidos alquil C₁-C₆, alqueniil C₂-C₆, alquinil C₂-C₆, heteroalquil C₁-C₆, cicloalquil C₃-C₁₀, heterocicloalquil C₂-C₉, aril C₆-C₁₀, heteroaril C₁-C₉, aralquil C₇-C₁₂ o heteroaralquil C₂-C₁₁ de otra manera como
40 se definen anteriormente;

o una sal farmacológicamente aceptable, solvato, hidrato o una formulación farmacológicamente aceptable de estos.

45 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, por lo cual R¹ es un grupo alquil C₁₋₁₀, -(CO)₀₋₁-(CH₂)₀₋₆-cicloalquil C₃₋₇, -(CO)₀₋₁-(CH₂)₀₋₆-fenil, -(CO)₀₋₁-(CH₂)₀₋₆-naftil, -(CO)₀₋₁-(CH₂)₀₋₆-heteroaril o -(CO)₀₋₁-(CH₂)₀₋₆-heterocicloalquil, por lo cual los grupos cicloalquil, fenil, naftil, heteroaril o heterocicloalquil, opcionalmente pueden ser sustituidos como se define en la reivindicación 1 para los grupos correspondientes.

50 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, por lo cual R² es preferiblemente alquil C₁₋₁₀,

-(CH₂)₀₋₆-cicloalquil C₃₋₇, alquil C₁₋₁₀-fenil, alquil C₁₋₁₀-naftil, -(CH₂)₀₋₆-cicloalquil C₃₋₇-(CH₂)₀₋₆-fenil-(CH₂)₀₋₄-CH((CH₂)₀₋₄-fenil)₂, -(CH₂)₀₋₆-heterocicloalquil o -(CH₂)₀₋₆-heteroaril, por lo cual los grupos cicloalquil, fenil, naftil, heteroaril o heterocicloalquil opcionalmente pueden ser sustituidos como se definen en la reivindicación 1 para los
55 grupos correspondientes.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, por lo cual R² es un grupo bencil, fenetil o tetrahidronaftil opcionalmente sustituido como se define en la reivindicación 1 para los grupos correspondientes.

60 5. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, por lo cual R³ es un grupo de fórmula CH₃-NH-CHR₆-CO-NH-CHR₇-CO-

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, por lo cual los radicales R⁶ y R⁷, independientemente uno del otro, son grupos alquil C₁₋₁₀, cicloalquil C₃₋₇ o heteroalquil C₁₋₁₀.

65 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, por lo cual R⁶ es un grupo metil y R⁷ es un grupo de fórmula -CH(CH₃)₂ o -C(CH₃)₃.

ES 2 328 405 T3

8. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, por lo cual m es un número entero 1.

9. El compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde A-B juntos son un grupo de fórmula CH₂-CH, CH=C o CO-CH.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste de

Ácido (S)-4-isobutil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico [(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida;

Ácido (S)-4-benzenosulfonil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico [(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida;

Ácido (S)-4-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-bencilamida 3-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida;

Ácido (S)-4-(4-acetilamino-benzoil)-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

Ácido (S)-4-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-(metil-fenil-amida) 3-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida];

Ácido (S)-4-(4-flúor-fenil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)butiril]-piperazina-2-carboxílico [(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida;

Ácido (S)-4-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-3-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-carbamoil}-piperazina-1-carboxílico 4-flúor-fenil éster;

Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico [(1R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida;

Ácido 4-etil-1-[3-metil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida;

Ácido 4-isopropil-1-[3-metil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida;

Ácido 4-ciclohexil-1-[3-metil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida;

Ácido 1-[3,3-dimetil-2-(2-metilaminopropionil-amino)butiril]-4-fenilpiperazina-2-carboxílico-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida;

Ácido 1-[3,3-dimetil-2-(2-metilaminopropionil-amino)butiril]-4-(5-nitropiridin-2-il)-piperazina-2-carboxílico-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-amida;

Ácido 5-[4-[3-metil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)carbamoil]-piperazin-1-il]-naftaleno-1-sulfónico;

Ácido 4-bencil-1-[3,3-dimetil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida;

Ácido 4-ciclohexil-1-[3-metil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-1,4,5,6-tetrahidropirazina-2-carboxílico-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida;

Ácido 4-ciclohexil-1-[3-metil-2-(2-metilaminopropionil-amino)-butiril]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,4]-diazepine-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-1-il)-amida;

Ácido 3-cloro-4-ciclohexil-1-[3-metil-2-(2-metilamino-propionilamino)-butiril]-[1,4]-diazepan-2-carboxílico-1,2,3,4-tetrahidronaftalin-1-il)-amida;

ES 2 328 405 T3

Ácido 1-[2-(3-aminometilazetidín-1-il)-acetil]-4-bencil-piperazina-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-il)-amida;

5 Ácido 1-[2-(3-aminometilazetidín-1-il)-acetil]-4-bencil-1,4,5,6-tetrahidropirazina-2-carboxílico-(1,2,3,4-tetrahidronaftalín-1-il)-amida;

10 Ácido 4-bencil-1-[3-metil-2-(2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

10 Ácido 4-benzenosulfonil-1-[3-metil-2-(2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

15 Ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-piridin-3-ilmetil-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

20 Ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-(3-fenoxi-bencil)-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

20 Ácido (S)-4-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-bencilamida 3-[(1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida];

25 Ácido (S)-4-(4-metoxi-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

30 Ácido (S)-4-ciclopentilmetil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

30 Ácido (S)-4-isobutil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

35 Ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-piridin-4-ilmetil-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

40 Ácido (S)-4-(4-flúor-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

40 Ácido (S)-4-ciclohexanesulfonil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

45 Ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-(4-trifluorometilbencil)-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

50 Ácido (S)-4-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-ilcarbamoil)-piperazina-1-carboxílico bencil éster;

50 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

55 Ácido (S)-4-(1H-indol-4-ilmetil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

60 Ácido (S)-4-(4-acetilamino-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

60 Ácido (S)-4-(4-flúor-benzoil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

65 Ácido (S)-4-(3-metoxi-propionil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidronaftalén-1-il)-amida;

ES 2 328 405 T3

Ácido (S)-4-ciclohexilmetil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

5 Ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-(3,3,3-trifluoro-propil)-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

Ácido (S)-4-(3,3-dimetil-butil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

10 Ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-tiazol-5-ilmetil-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

15 Ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-(4-trifluorometoxibencil)-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

Ácido (S)-4-(3-metil-butil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

20 Ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-propil-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

25 Ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-(3,3,3-trifluoro-propane-1-sulfonyl)-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

Ácido (S)-4-(4-acetilamino-benzoil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

30 Ácido (S)-4-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-ciclopentilamida 3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida];

35 Ácido (S)-4-(3-metoxi-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

Ácido (S)-4-metanosulfonyl-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

40 Ácido (S)-4-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-carbamoyl)-piperazina-1-carboxílico isobutil éster;

45 Ácido (S)-4-etil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

Ácido (S)-4-butil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

50 Ácido (S)-4-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-3-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il-carbamoyl)-piperazina-1-carboxílico 4-flúor-fenil éster;

55 Ácido (S)-4-(4-flúor-benzenosulfonyl)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

Ácido (S)-4-ciclopropilmetil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

60 Ácido (S)-4-(2-metoxi-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

65 Ácido (S)-4-(2-metoxi-etil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

ES 2 328 405 T3

Ácido (S)-4-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-ter-butilamida 3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida];

5 Ácido (S)-4-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-[(4-fluorofenil)-amida] 3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida];

Ácido (S)-4-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-fenilamida 3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida];

10 Ácido (S)-4-(3-isoxazol-5-il-thiophene-2-sulfonil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

15 Ácido (S)-4-(4-cyano-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

Ácido (S)-4-(4-flúor-fenil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

20 Ácido (S)-4-(2-cloro-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

25 Ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-fenetil-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

Ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-(pyrrolidina-1-carbonil)-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

30 Ácido (S)-4-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-isopropilamida 3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida];

35 Ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-4-piridin-2-ilmetil-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amino;

Ácido (S)-4-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-1,3-dicarboxílico 1-(metil-fenil-amida) 3-[(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida];

40 Ácido (S)-4-(4-metil-bencil)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

45 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

50 Ácido (S)-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

55 Ácido [(S)-1-((S)-1-[(S)-4-bencil-2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-piperazina-1-carbonil]-2-metil-propilcarbamoil)-etil]-metil-carbámico ter-butil éster;

Ácido [(S)-1-((S)-2-[(S)-4-bencil-2-[(R)-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)carbamoil]-piperazina-1-il]-1-ciclohexil-2-oxo-etilcarbamoil)-etil]-metil-carbámico ter-butil éster;

60 Ácido (S)-1-[(S)-2-ciclohexil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-acetil]-piperazina-2-carboxílico (1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;

65 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico fenetil-amida;

ES 2 328 405 T3

- Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico indan-1-ilamida;
- 5 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico [2-(3-flúor-fenil)-etil]-amida;
- 10 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico benzdri-
dril-amida;
- 15 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico bencila-
mida;
- 20 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (2-piri-
din-3-il-etil)-amida;
- 25 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico [2-(2-
flúor-fenil)-etil]-amida;
- 30 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico
(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida;
- 35 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (2-piri-
din-4-il-etil)-amida;
- 40 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico 4-fluo-
robencilamida;
- 45 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico [2-(4-
flúor-fenil)-etil]-amida;
- 50 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (3-fenil-
propil)-amida;
- 55 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (tiazol-
2-ilmetil)-amida;
- 60 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico
(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-amida;
- 65 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (9H-
fluoren-9-il)-amida;
- Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico etil-
(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida;
- Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico ciclo-
heptilmetil-amida;
- Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico indan-2-
ilamida;
- Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico ciclohe-
xilmetil-amida;
- Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (1-ben-
cil-2-fenil-etil)-amida;
- Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico ciclo-
pentilmetil-amida;

ES 2 328 405 T3

Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (furan-2-ilmetil)-amida;

5 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (3-metil-butil)-amida;

Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico 3,5-difluoro-bencilamida;

10 (S)-N-[(S)-1-[(S)-4-bencil-2-(1,3-dihidro-isoindol-2-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-propil]-2-metilamino-propionamida;

15 (S)-N-[(S)-1-[(S)-4-bencil-2-(3,4-dihidro-1H-isoquinoline-2-carbonil)-piperazina-1-carbonil]-2-metil-propil]-2-metilamino-propionamida;

Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico ((R)-1-fenil-etil)-amida; y

20 Ácido (S)-4-bencil-1-[(S)-3-metil-2-((S)-2-metilamino-propionilamino)-butiril]-piperazina-2-carboxílico (piridin-3-ilmetil)-amida; o una sal de estos.

25 11. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 y opcionalmente portadores y/o adyuvantes.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 para tratar una enfermedad proliferativa.

30 13. Uso de un compuesto de fórmula I, de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 para la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad proliferativa.

35

40

45

50

55

60

65