

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 345**

51 Int. Cl.:
C07D 211/48 (2006.01)
C07D 211/14 (2006.01)
C07D 211/70 (2006.01)
C07D 295/06 (2006.01)
C07D 295/14 (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05746812 .6**
96 Fecha de presentación: **10.05.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1765778**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

54 Título: **Promotores de la apoptosis de N-sulfonilcarboximidamida**

30 Prioridad:
26.05.2004 US 574500 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
10.05.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
10.05.2012

73 Titular/es:
**ABBOTT LABORATORIES
CHAD 0377/AP6A-1 100 ABBOTT PARK ROAD
ABBOTT PARK IL 60064-3500, US**

72 Inventor/es:
**ELMORE, Steven, W.;
BRUNCKO, Milan y
PARK, Cheol-Min**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 380 345 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

Promotores de la Apoptosis de N-Sulfonilcarboximidamida

5 **Campo Técnico**

La presente invención se refiere a N-sulfonilcarboximidamidas sustituidas que son útiles para promover la apoptosis, métodos para elaborar los compuestos, y composiciones que contienen los compuestos.

10 **Antecedentes de la Invención**

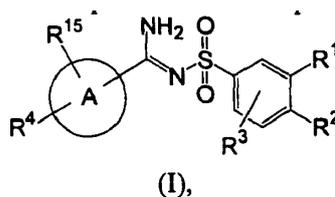
La apoptosis es un modo de muerte celular en el que la célula comete suicidio para asegurar el desarrollo apropiado del organismo o para destruir las células que representan una amenaza para la integridad del organismo. Morfológicamente, la apoptosis esta caracterizada por la evaginación de la membrana plasmática, la contracción del citoplasma y el núcleo, y la fragmentación en partículas que son envueltas por células fagocíticas. Si bien la apoptosis juega un papel crítico en el desarrollo normal, se cree que su deterioro es un factor significativo en la etiología de enfermedades tales como cáncer, trastornos autoinmunitarios, enfermedades inflamatorias, e infecciones virales. Por el contrario, el incremento de la apoptosis ha sido vinculado al SIDA y a enfermedades neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, el ictus, y la enfermedad de Alzheimer.

Bcl-X_L es una proteína que, en células sanas, es expresada en las membranas externas de la mitocondria, el retículo endoplásmico, y la envoltura nuclear. Su función es unirse a complejos de proteína/proteasa específicos y evitar la apoptosis celular. Durante el deterioro interno de la célula los complejos de proteína/proteasa se relajan, y hacen que comience el proceso de apoptosis. Una expresión al alza de Bcl-X_L, a menudo presente en células cancerosas y otras células enfermas, da como resultado el bloqueo de las señales apoptóticas y permite que las células proliferen. Se cree que mediante el bloqueo de Bcl-X_L, se puede inducir la apoptosis en células enfermas, y se puede proporcionar una terapia eficaz contra el cáncer y otras enfermedades ocasionadas por el deterioro del proceso apoptótico. Basándose en estos descubrimientos y en la ausencia de inhibidores de Bcl-X_L de molécula pequeña de las terapias actuales contra el cáncer, existe una continua necesidad de compuestos que puedan desencadenar la apoptosis a través de la inhibición de la familia de proteínas Bcl.

En el documento US 2002/0086887 se describen N-Bencilarilsulfonamidas que son útiles para promover la apoptosis. Asimismo, en el documento WO 03/080586 se describen promotores de la apoptosis de N-sulfonilurea.

35 **Compendio de la Invención**

En su realización principal la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



40 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde

A es fenilo;

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, ciano, halo, haloalquilo y nitro;

45 R² es -NR⁵R⁶;

R³ es hidrógeno;

R⁴ es piperidinilo, sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquilideno, (cicloalquil)alquilo, y heterocicilalquilo, donde el arilo como tal o como parte de otro grupo es fenilo sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, fenilo, halo y haloalquilo, y donde heterocicilo es tienilo;

R⁵ es hidrógeno y R⁶ es fenilsulfanilalquilo, cuya porción alquílica puede estar sustituida opcionalmente adicionalmente con morfolinilo o NR^aR^b, donde R^a y R^b son alquilo; y

55 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alquilo, y halo.

En una realización preferida la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde R¹⁵ es hidrógeno.

Los ejemplos de los compuestos de la invención son

- N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4,4-dimetil-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 5 N-((4-(((1R)-5-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4,4-dimetil-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 4-(4,4-dimetil-1-piperidinil)-N-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 4-(4-bencil-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 10 4-(4-(ciclohexilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 4-(4-(2,4-difluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 15 N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(4-fluorobenciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(2-(trifluorometil)benciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 20 N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(3-tienilmetilen)-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)-N-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 N-((4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 25 4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)-N-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 30 4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetilen)-1-piperidinil)-N'-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 35 4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetilen)-1-piperidinil)-N'-((4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetilen)-1-piperidinil)-N'-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 40 N'-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)-4-(4-(2-(trifluorometil)benciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 N'-((4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(2-(trifluorometil)benciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida; y
 N'-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(2-(trifluorometil)benciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida.
 45

En otra realización, la presente invención describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, combinado con un portador terapéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en un método para promover la apoptosis en un mamífero con una necesidad reconocida de tal tratamiento que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

55 Descripción Detallada de la Invención

Los compuestos de la presente invención comprenden N-sulfonilcarboximidamidas sustituidas que son útiles para el tratamiento de las enfermedades mediadas por la apoptosis.

60 Según se utiliza en la presente memoria descriptiva los siguientes términos tienen los significados indicados:

El término "alqueno", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono.

65

- El término "alcoxi", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de oxígeno.
- 5 El término "alquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo de uno a doce átomos de carbono derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada.
- El término "alquilideno", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alqueno en el que un átomo de carbono del enlace doble carbono-carbono pertenece al radical al que está anclado el grupo alqueno.
- 10 El término "arilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo fenilo. Los grupos arilo pueden estar anclados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible en el grupo. Los grupos arilo pueden estar sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, fenilo, halo y haloalquilo.
- 15 El término "arilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.
- El término "arilalquilideno", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo arilo anclado al radical molecular de origen a través de un grupo alquilideno.
- 20 El término "fenilsulfanilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo fenilo anclado al radical molecular de origen a través de un átomo de azufre.
- El término "fenilsulfanilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo fenilsulfanilo. La porción alquílica del fenilsulfanilalquilo puede estar sustituida opcionalmente adicionalmente con morfolinilo o $-NR^aR^b$, donde R^a y R^b son alquilo.
- 25 El término "ciano", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a $-CN$.
- 30 El término "cicloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un sistema anular hidrocarbonado monocíclico, bicíclico, o tricíclico saturado que tiene de tres a catorce y cero heteroátomos. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquilo incluyen, pero no están limitados a, ciclopropilo, ciclopentilo, biciclo(3.1.1)heptilo, y adamantilo.
- 35 El término "(cicloalquil)alquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo.
- El término "halo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a F, Cl, Br, o I.
- 40 El término "haloalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres, o cuatro átomos de halógeno.
- El término "heterociclilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a tienilo.
- 45 El término "heterocicilalquilo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo heterociclilo.
- El término "nitro", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a $-NO_2$.
- 50 El término "grupo protector de nitrógeno", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a grupos que se pretende que protejan un grupo amino de reacciones no deseables durante los procedimientos sintéticos. Los grupos protectores de N corrientes comprenden grupos acilo tales como acetilo, benzoilo, 2-bromoacetilo, 4-bromobenzoilo, terc-butilacetilo, carboxaldehído, 2-cloroacetilo, 4-clorobenzoilo, a-clorobutirilo, 4-nitrobenzoilo, o-nitrofenoxiacetilo, ftalilo, pivaloilo, propionilo, tricloroacetilo, y trifluoroacetilo; grupos sulfonilo tales como becenosulfonilo, y p-toluenosulfonilo; grupos formadores de carbamato de tales como benciloxicarbonilo, benciloxicarbonilo (Cbz), terc-butiloxicarbonilo (Boc), p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, y similares.
- 55 El término "sal terapéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a las sales que son, para el criterio médico lógico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas y están conmensuradas con una proporción beneficio/riesgo razonable. Las sales se pueden preparar in situ durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la presente invención o separadamente haciendo reaccionar un grupo base libre con un ácido orgánico adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, benenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato,
- 60
- 65

- hemisulfato, heptonato, hexanoato, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilo sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, toluenosulfonato, trifluoroacetato, undecanoato, sales valerato, y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y similares, así como cationes amonio, amonio cuaternario, y amina no tóxicos, incluyendo, pero no limitados a, amonio, dimetilamina, etilamina, metilamina, tetraetilamonio, tetrametilamonio, trietilamina, trimetilamina, y similares.
- Las sales de adición alcalinas se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato, o bicarbonato de un catión metálico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria, o terciaria. Los cationes de las sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio, y aluminio, así como cationes de aminas cuaternarias no tóxicos tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaína, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición de base incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, y piperazina.
- En los compuestos de la presente invención existen centros asimétricos. Estos centros se designan por medio de los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes en torno del átomo de carbono quiral. Se debe entender que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, o sus mezclas, que poseen la capacidad de inducir apoptosis. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de sustancias de partida asequibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido de separación tal como conversión en una mezcla de diastereómeros seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, o separación directa de enantiómeros sobre columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica concreta son asequibles comercialmente o se pueden elaborar o resolver por medio de mecanismos conocidos en la técnica.
- Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles para la prevención de metástasis de los tumores descritos anteriormente cuando se utilizan solos o combinados con radioterapia y/u otros tratamientos quimioterapéuticos administrados convencionalmente a pacientes para el tratamiento del cáncer. Cuando se utilizan los compuestos de la presente invención para quimioterapia, el nivel de dosificación terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente concreto dependerá de factores tales como el trastorno que esté siendo tratado y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto concreto utilizado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, y la dieta del paciente; el tiempo de administración; la ruta de administración; la tasa de excreción del compuesto empleado; la duración del tratamiento; y los fármacos utilizados combinados con o coincidentemente con el compuesto utilizado. Por ejemplo, cuando se utilizan en el tratamiento de tumores sólidos, los compuestos de la presente invención se pueden administrar con agentes quimioterapéuticos tales como interferón alfa, COMP (ciclofosfamida, vincristina, metotrexato, y prednisona), etopósido, mBACOD (metotrexato, bleomicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, y dexametasona), PRO-MACE/MOPP (prednisona, metotrexato (rescate de w/leucovina), doxorubicina, ciclofosfamida, taxol, etopósido/mecloretamina, vincristina, prednisona, y procarbazona), vincristina, vinblastina, angiinhinas, TNP-470, polisulfato de pentosán, factor plaquetario 4, angiostatina, LM-609, SU-101, CM-101, Techgalan, talidomida, SP-PG, y similares. Por ejemplo, un tumor se puede tratar convencionalmente con cirugía, radiación o quimioterapia y un compuesto de la presente invención administrado con posterioridad para prolongar la dormición de micrometástasis y para estabilizar e inhibir el crecimiento de cualquier tumor primario residual.
- Los compuestos de la presente invención se pueden administrar oralmente, parenteralmente, osmóticamente (pulverizaciones nasales), rectalmente, vaginalmente, o tópicamente en formulaciones de dosificación unitaria que contienen portadores, coadyuvantes, diluyentes, vehículos, o combinaciones de los mismos. El término "parenteral" incluye infusión así como inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intraesternal.
- Las suspensiones acuosas u oleaginosas administradas parenteralmente de los compuestos de la presente invención se pueden formular con agentes dispersantes, humectantes, o suspensoros. La preparación inyectable puede ser también una solución o suspensión inyectable en un diluyente o disolvente. Entre los diluyentes o disolventes empleados se encuentran el agua, la solución salina, la solución de Ringer, tampones, ácidos o bases diluidos, soluciones diluidas de aminoácidos, monoglicéridos, diglicéridos, ácidos grasos tales como ácido oleico, aceites fijados tales como monoglicéridos o diglicéridos.
- El efecto quimioterapéutico de los compuestos administrados parenteralmente se puede prolongar ralentizando su absorción. Un modo de ralentizar la absorción de un compuesto concreto es administrar formas de depósito inyectables que comprenden suspensiones de formas insolubles en agua cristalinas, amorfos, o de otro modo del compuesto. La tasa de absorción del compuesto depende de su tasa de disolución que a su vez, depende de su estado físico. Otro modo de ralentizar la absorción de un compuesto concreto es administrar formas de depósito

inyectables que comprenden el compuesto en forma de una solución o suspensión oleaginosa. Otro modo más de ralentizar la absorción de un compuesto concreto es administrar formas de depósito inyectables que comprenden matrices microencapsuladas del compuesto atrapado dentro de liposomas, microemulsiones, o polímeros biodegradables tales como poliláctida-poliglicólido, poliortoésteres o polianhídridos. Dependiendo de la proporción de fármaco a polímero y de la composición del polímero, se puede controlar la tasa de liberación de fármaco.

Los parches transdérmicos también proporcionar la liberación controlada de los compuestos. La velocidad de absorción se puede ralentizar mediante la utilización de membranas que controlan la velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz polimérica o gel. Por el contrario, se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar la absorción.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede comprender opcionalmente diluyentes tales como sacarosa, lactosa, almidón, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, polvo de poliamida, lubricantes para formar comprimidos, y coadyuvantes para formar comprimidos tales como estearato de magnesio o celulosa microcristalina. Las cápsulas, los comprimidos y la píldoras también pueden comprender agentes tamponadores; y los comprimidos y las píldoras se pueden preparar con revestimientos entéricos u otros revestimientos controladores de la liberación. Los polvos y las pulverizaciones pueden contener también excipientes tales como talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio, polvo de poliamida, o mezclas de los mismos. Las pulverizaciones puede contener adicionalmente propelentes habituales tales como clorofluorohidrocarbonos o sustitutos de los mismos.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires que comprenden diluyentes inertes tales como agua. Estas composiciones pueden comprender también coadyuvantes tales como agentes humectantes, emulsionantes, suspensores, edulcorantes, aromatizantes, y perfumantes.

Las formas de dosificación tópicas incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes, y parches transdérmicos. El compuesto se mezcla en condiciones estériles con un portador y conservantes o tampones cualesquiera. Las formas de dosificación pueden incluir también excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidones, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos. Los supositorios para administración rectal o vaginal se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao o polietilenglicol, cada uno de los cuales es sólido a la temperatura normal pero líquido en el recto o la vagina. También se contempla que las formulaciones oftálmicas que comprenden gotas oculares, pomadas oculares, polvos, y soluciones estén dentro del alcance de la presente invención.

La dosis diaria total de los compuestos de la presente invención administrada a un anfitrión en dosis unitarias o divididas puede estar en cantidades de alrededor de 0,1 a alrededor de 200 mg/kg de peso corporal o preferiblemente de alrededor de 0,25 a alrededor de 100 mg/kg de peso corporal. Las composiciones en dosis unitarias pueden contener estas cantidades o submúltiplos de las mismas para confeccionar la dosis diaria.

Determinación de la Actividad Biológica

Los análisis para la inhibición de Bcl-X_L se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos de la presente invención se diluyeron en DMSO a concentraciones entre 100 μM y 1 pM y se introdujeron en cada célula de la placa. Una mezcla que totalizaba 125 μL por pocillo de tampón de análisis (tampón fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, PEG-8000 al 0,05%), 50 nM de proteína BCL-X_L (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en Science 1997, 275, 983-986), péptido BAD marcado con fluoresceína 5 nM (adquirido de Synpep, CA), y la solución en DMSO del compuesto de la presente invención se agitó durante 2 minutos y se colocó en un LJL Analyst (LJL Bio Systems, CA). Se utilizaron un control negativo (DMSO, péptido BAD 5 nM, tampón de análisis) y un control positivo (DMSO, péptido BAD 5 nM, tampón de análisis BCL-X_L 50 nM) para determinar el rango del análisis. La polarización se midió a temperatura ambiente utilizando una lámpara Fluorescein continua (excitación 485 mM, emisión 530 mM). El porcentaje de inhibición se determinó mediante $(1 - (\text{valor mP del control del pocillo negativo}) / \text{rango}) \times 100\%$. Los valores de CI₅₀ se calcularon utilizando Microsoft Excel. Los compuestos de la presente invención tienen valores de CI₅₀ entre alrededor de 0,010 y alrededor de 10 μM y son útiles por lo tanto para la inhibición de BCL-X_L y el tratamiento de enfermedades mediadas por la apoptosis. Los compuestos preferidos de la presente invención tienen valores de CI₅₀ entre alrededor de 0,010 μM y alrededor de 0,05 μM.

Los análisis para la inhibición de Bcl-2 se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos de la presente invención se diluyeron en DMSO a concentraciones entre 100 μM y 1 pM y se introdujeron en cada pocillo de la placa. Una mezcla que totalizaba 125 μL por pocillo de tampón de análisis (tampón fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, PF-68 al 0,05%), proteína Bcl-2 30 nM (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en PNAS 2001, 98, 3012 - 3017), péptido BAX marcado con fluoresceína 5 nM (preparado en la firma), y la solución en DMSO del compuesto de la presente invención se sacudió durante 2 minutos y se colocó en un LJL Analyst (LJL Bio

Systems, CA). Se utilizaron un control negativo (DMSO, péptido BAX 5 nM, tampón de análisis) y un control positivo (DMSO, péptido BAX 5 nM, Bcl-2 30 nM, tampón de análisis) para determinar el rango del análisis. La polarización se midió a temperatura ambiente utilizando una lámpara Fluorescein continua (excitación 485 mM, emisión 530 mM). El porcentaje de inhibición se determinó mediante $(1 - (\text{valor mP del control del pocillo negativo}) / \text{rango}) \times 100\%$. Los valores de CI_{50} se calcularon utilizando Microsoft Excel. Los compuestos de la presente invención tienen valores de CI_{50} entre alrededor de 0,001 y alrededor de 10 μM y son útiles por lo tanto para la inhibición de Bcl-2 y el tratamiento de enfermedades mediadas por la apoptosis.

Basándose en la similitud estructural y funcional de las proteínas antiapoptóticas Bcl, es razonable esperar que además de inducir apoptosis mediante la inhibición de Bcl-X_L y Bcl-2, la presente invención pueda inducir apoptosis a través de su acción sobre otras proteínas antiapoptóticas en la familia Bcl de proteínas, tales como Bcl-w, Bcl-b, MCL-1 y/o A1/Bfl-1.

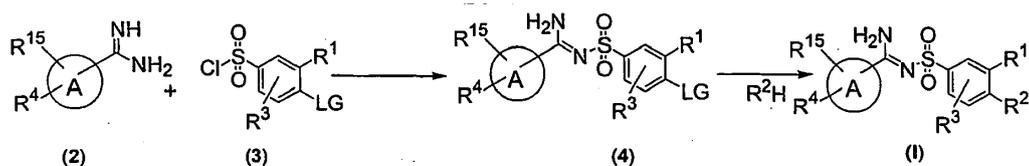
Métodos Sintéticos

Las abreviaturas que se han utilizado en las descripciones del esquema y los ejemplos que siguen son: THF para tetrahidrofurano; DMSO para dimetilsulfóxido; HMPA para hexametilfosforamida; DMF para N,N-dimetilformamida; nBuLi para n-butil litio; LiHMDS para hexametildisilazida de litio; DME para 1,2-dimetoxietano; PPh₃ para trifenilfosfina; y OAc para acetato.

Los compuestos y los procedimientos de la presente invención se entenderán mejor con respecto a los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos por medio de los cuales se pueden preparar los compuestos de la invención. Se pueden encontrar métodos adicionales para la formación de los compuestos de la presente invención en el documento WO 03/080586 del mismo propietario. Las sustancias de partida se pueden obtener a partir de fuentes comerciales o preparar mediante métodos de las publicaciones especializadas bien establecidos conocidos por los expertos normales en la técnica. Los expertos normales en la técnica entenderán fácilmente que los compuestos definidos anteriormente se pueden sintetizar mediante la sustitución de los reaccionantes y los agentes apropiados en las síntesis mostradas más abajo. Los grupos R¹, R², R³, R⁴, y R¹⁵ se definen como antes a no ser que se observe lo contrario más abajo. Los expertos en la técnica entenderán fácilmente que las etapas de protección y desprotección selectiva, así como el orden de las propias etapas, se pueden llevar a cabo en orden variable, dependiendo de la naturaleza de R¹, R², R³, R⁴, R¹⁵, R^a, R^b, y R^c, para completar satisfactoriamente la síntesis mostrada más abajo.

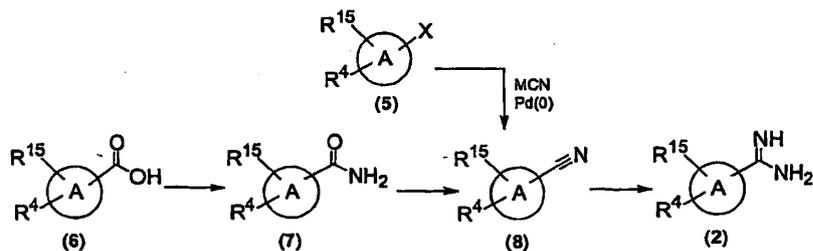
Se pretende que esta invención abarque los compuestos que tienen la fórmula (I) cuando se preparan por medio de procedimientos sintéticos o por medio de procedimientos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención por medio de procedimientos metabólicos incluye los procedimientos que ocurren en el cuerpo humano o animal (in vivo) o los que ocurren in vitro.

Esquema 1



Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de fórmula (2) (que se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el Esquema 2 y los ejemplos enumerados más abajo) se pueden hacer reaccionar con los compuestos de fórmula (3) en los que LG es un grupo eliminable apropiado (que se pueden preparar mediante tratamiento del anillo aromático apropiadamente sustituido con ácido clorosulfónico) en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropililamina para proporcionar los compuestos de fórmula (4) que se pueden hacer reaccionar con un nucleófilo, R²H para proporcionar los compuestos de fórmula (I).

Esquema 2



El Esquema 2 muestra la síntesis de los compuestos de fórmula (2). Los compuestos de fórmula (6) (que se pueden preparar de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento US 2002/0086887 del mismo propietario, presentado el 20 de Septiembre de 2001 se pueden tratar con un agente activador tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo o carbonildimidazol seguido de amoníaco acuoso para proporcionar los compuestos de fórmula (7). Los compuestos de fórmula (7) se pueden tratar con agentes deshidratantes tales como cloruro de oxalilo u oxiclóruo de fósforo para proporcionar los nitrilos de fórmula (8). Alternativamente, los compuestos de fórmula (5) donde X es bromo, yodo, o cloro se pueden convertir en los compuestos de fórmula (8) mediante tratamiento con una especie de metalocianuro apropiada en presencia de Pd(0). Los nitrilos de fórmula (8) se pueden convertir en los compuestos de fórmula (2) mediante tratamiento con HCl en etanol seguido de amoníaco, o mediante tratamiento con hexametildisilazida de litio seguido de un ácido acuoso.

La presente invención se describirá ahora con respecto a ciertas realizaciones preferidas que no se pretende que limiten su alcance. Por el contrario, la presente invención cubre todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes que se pueden incluir en el alcance de las reivindicaciones. De este modo, los siguientes ejemplos, que incluyen las realizaciones preferidas, ilustrarán la práctica preferida de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos tienen el fin de ilustrar ciertas realizaciones preferidas y se presentan para proporcionar la que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los compuestos de la invención se nombraron mediante ACD/ChemSketch versión 5.0 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada) o se les adjudicaron nombres que parecían ser congruentes con la nomenclatura ACD.

Ejemplo 1

N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)benzenocarboximidamida

Ejemplo 1A

1-bencil-4-(2-fluorobencil)-4-piperidinol

Una suspensión de Mg (3,50 g, 144 mmol) en éter dietílico (75 mL) se trató con cloruro de 2-fluorobencilo (19,0 g, 131 mmol), se agitó hasta que se disolvió todo el Mg, se trató con N-bencil-4-piperidona (27,2 g, 144 mmol) a una razón de THF/éter dietílico (40 mL), y se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción mediante análisis TLC. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y NH₄Cl saturado y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para producir un residuo que se utilizó sin purificación adicional. EM (ESI) m/e 300 (M+H)⁺.

Ejemplo 1B

4-(2-fluorobencil)-4-piperidinol

Una solución del Ejemplo 1A (39,0 g, 131 mmol) en acetato de etilo (500 mL) se trató con Pd/C (3,90 g), se agitó en atmósfera de hidrógeno (414 kPa, 60 psi) hasta que se completó la reacción mediante análisis TLC, y se filtró. El producto filtrado se concentró para producir un residuo que se utilizó sin purificación adicional. EM (ESI) m/e 210 (M+H)⁺.

Ejemplo 1C

4-(4-(2-fluorobencil)-4-hidroxi-1-piperidinil)benzoato de etilo

Una solución Ejemplo 1B (13,75 g, 65,8 mmol) en DMSO (20 mL) se trató con 4-fluorobenzoato de etilo (8,50 g, 51,0 mmol) y K₂CO₃ (6,90 g, 50,0 mmol) y se calentó a 110°C durante la noche. La suspensión se filtró y el producto filtrado se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (2x), se secó (MgSO₄), y se filtró. La concentración del producto filtrado produjo un residuo que se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el producto deseado (17,89 g, 76%). EM (ESI) m/e 358 (M+H)⁺.

Ejemplo 1D

4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)benzoato de etilo

Una solución del Ejemplo 1C (17,89 g, 50,1 mmol) en THF (150 mL) y HMPA (33 mL) se trató con NaH (4,0 g de una dispersión al 60%, 100 mmol) a 0°C, se agitó durante 30 minutos, se trató con CH₃I (20 mL, 321 mmol), y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y NH₄Cl acuoso saturado. La capa

orgánica se lavó con agua (2x), se secó (MgSO_4), y se filtró. La filtración del producto concentrado proporcionó el producto deseado que se utilizó sin purificación adicional. EM (ESI) m/e 372 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 1E

ácido 4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)benzoico

Una solución del Ejemplo 1D (20,54 g, 55,4 mmol) en dioxano (100 mL) se trató con NaOH 1 N (100 mL, 100 mmol), se agitó durante la noche, se aciduló con HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó (MgSO_4), y se filtró. La concentración del producto filtrado produjo un residuo que se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con para proporcionar el producto deseado (xx g, xx%). EM (ESI) m/e 344 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 1F

4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)benzamida

Una solución del Ejemplo 1E en diclorometano (20 mL) se trató con cloruro de oxalilo (0,305 mL, 3,50 mmol) y una gota de DMF, se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (20 mL), se enfrió a 0°C, se trató con NH_3 acuoso (3 mL), se agitó durante 6 horas, y se repartió entre acetato de etilo y cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y se filtraron. La concentración del producto filtrado proporcionó el producto deseado en forma de un residuo que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM

Ejemplo 1G

4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)benzonitrilo

Una solución del Ejemplo 1F en acetonitrilo (20 mL) a 0°C se trató con DMF (0,543 mL, 7,02 mmol) y cloruro de oxalilo (0,561 mL, 6,43 mmol), se agitó durante 5 minutos, se trató con piridina (1,04 mL, 12,866 mmol), y se agitó durante otros 50 minutos a 0°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y NaHCO_3 acuoso saturado, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron, y se concentraron para producir el producto deseado en forma de un residuo que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. EM (ESI) m/e 325 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 1H

4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxil-1-piperidinil)becenocarboximidamida

Una solución del Ejemplo 1G en etanol (20 mL) a 0°C se trató con HCl gaseoso durante 10 minutos, se dejó templando a temperatura ambiente, y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad, el residuo se disolvió en metanol (20 mL), y la solución resultante se trató con NH_3 gaseoso durante 10 minutos, se agitó durante la noche, y se concentró hasta sequedad. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con NH_3 2 N al 10%/metanol en diclorometano para producir el producto deseado. EM (ESI) m/e 342 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 1I

4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida

Una solución del Ejemplo 1H (0,200 g, 0,587 mmol) en diclorometano (5 mL) se trató con trietilamina (0,245 mL, 1,76 mmol) y cloruro de 4-fluoro-3-nitrobenenosulfonilo (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento US 2002/008688, 0,169 g, 0,704 mmol), se agitó durante la noche, y se concentró. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 40% acetato de etilo en hexanos para proporcionar el producto deseado. EM (ESI) m/e 543 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 1J

(1R)-3-(dimetilamino)-1-(hidroximetil)-3-oxopropilcarbamato de bencilo

Una solución de 3-(S)-((carbocenciloxi)amino)- γ -butirolactona (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito por McGarvey, G.J.; Williams, J.M.; Hiner, R.N.; Matsubara, Y.; Oh, T. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, 7,72 g, 32,8 mmol) en THF (100 mL) se saturó con dimetilamina gaseosa, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y se concentró. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con acetona al 50% en hexanos para producir el producto deseado (9,16 g, 99%). EM (CI) m/e 281 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ejemplo 1K**(1R)-3-(dimetilamino)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propilcarbamato de bencilo**

5 Una solución del Ejemplo 1J (8,45 g, 30,14 mmol) en tolueno (15 mL) se trató con tributilfosfina (9,76 mL, 39,20 mmol), sulfuro de difenilo (7,30 g, 39,20 mmol) y se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 0-50% en hexanos para producir el producto deseado (10,62 g, 95%). EM (CI) m/e 373 (M+H)⁺.

Ejemplo 1L**(3R)-3-amino-N,N-dimetil-4-(fenilsulfanil)butanamida**

15 Una suspensión del Ejemplo 1K (10,60 g, 28,46 mmol) en 50 mL de HBr al 30%/ácido acético se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción homogénea resultante se concentró, se diluyó con agua (200 mL) y HCl al 5% (100 mL), y se lavó con éter dietílico (3x). La fase acuosa se ajustó a pH ~8-9 con Na₂CO₃ sólido y se extrajo con diclorometano (5x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para producir el producto deseado (6,54 g, 96%). EM (CI) m/e 239 (M+H)⁺.

Ejemplo 1M**N-((3R)-3-amino-4-(fenilsulfanilbutil)-N,N-dimetilamina**

25 Una solución del Ejemplo 1L (8,68 g, 36,5 mmol) en THF (200 mL) se trató con BH₃-sulfuro de dimetilo (18,2 mL, 182,5 mmol) a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se trató lentamente con metanol (20 mL), seguido de HCl 2 N (50 mL), se agitó durante la noche, y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con NH₃ al 5% 7N/CH₃OH en diclorometano para producir el producto deseado (4,50 g, 55%). EM (CI) m/e 224 (M+H)⁺.

Ejemplo 1N**N-(4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

35 Una solución del Ejemplo 1I (0,072 g, 0,132 mmol) en DMSO/diisopropiletilamina 1:1 (2 mL) se trató con Ejemplo 1M (0,044 g, 0,199 mmol) a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con NH₃ al 5% 2N /CH₃OH en diclorometano para proporcionar el producto deseado (0,072 g, 73%). EM (ESI) m/e 747 (M-H)⁻; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,74 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,20 (m, 3H), 7,12 (t, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,58 (d, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 2,92 (t, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,05 (s, 6H), 1,88 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,65 (d, 2H), 1,44 (m, 2H).

Ejemplo 2**N-((4-(((1R)-3-dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)(4,4-dimetil-1-piperidinil)becenocarboximidamida****Ejemplo 2A****4-(4,4-dimetil-1-piperidinil)benzamida**

50 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido 4-(4,4-dimetilpiperidin-1-il)benzoico (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento US 2002/0086887 del mismo propietario por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1F. EM

Ejemplo 2B**4-(4,4-dimetil-1-pipendinil)benzonitrilo**

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 2A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G. EM (ESI) m/e 215 (M+H)⁺.

Ejemplo 2C**4-(4,4-dimetil-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 2B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. EM (ESI) m/e 232 (M+H)⁺.

Ejemplo 2D**4-(4,4-dimetil-1-piperidinil)-N-((4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 2C por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. EM (ESI) m/e 435 (M+H)⁺.

Ejemplo 2E**N-((4-(((1R)-dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4,4-dimetil-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 2D por el Ejemplo 1I en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 639 (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,28 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,35 (m, 6H), 2,40 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,12 (s, 6H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,38 (m, 4H), 0,95 (s, 6H).

Ejemplo 3**N-((4-(((1R)-5-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4,4-dimetil-1-piperidinil)becenocarboximidamida****Ejemplo 3A****N-((5R)-5-amino-6-(fenilsulfanil)hexil)-N,N-dimetilamina**

35 El producto deseado se preparó sustituyendo (5R)-5-amino-N,N-dimetil-6-(fenilsulfanil)hexanamida por el Ejemplo 1L en el Ejemplo 1M. EM (ESI) m/e 253 (M+H)⁺.

Ejemplo 3B**N-((4-(((1R)-5-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4,4-dimetil-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 3A y el Ejemplo 2D por el Ejemplo 1L y el Ejemplo 1I, respectivamente en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 667 (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,94 (d, 2H), 4,08 (m, 1H), 3,59 (m, 2H), 3,11 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,66 (s, 6H), 1,37 (m, 4H).

Ejemplo 4**4-(4,4-dimetil-1-piperidinil)-N-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

50 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fenilsulfaniletilamina y el Ejemplo 2D por el Ejemplo 1L y el Ejemplo 1I, respectivamente en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 568 (M+H)⁺; RMN H¹ (500 MHz, CD₃OD) δ 8,61 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,48 (s, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,36 (m, 4H), 3,25 (t, 2H), 1,48 (m; 4H), 1,00 (s, 6H).

Ejemplo 5**4-(4-bencil-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida****Ejemplo 5A****4-(4-bencil-4-hidroxi-1-piperidinil)benzonitrilo**

65 Una solución de cloruro de bencilmagnesio (1,90 mL de una solución 2 M en THF, 3,80 mmol) a -78 °C se trató con 4-(4-oxo-1-piperidinil)benzonitrilo (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis 1981, 606-608,

0,30 g, 1,51 mmol), y se dejó templando a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y NH₄Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos para producir el producto deseado (0,087 g, 20%). EM (ESI) m/e 293 (M+H)⁺.

Ejemplo 5B

4-(4-bencil-4-metoxi-1-piperidinil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D. EM (ESI) m/e (M+H)⁺.

Ejemplo 5C

4-(4-bencil-4-metoxi-1-piperidinil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. EM (ESI) m/e (M+H)⁺.

Ejemplo 5D

4-(4-bencil-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5C por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. EM (ESI) m/e (M+H)⁺.

Ejemplo 5E

4-(4-bencil-4-metoxi-1-piperidinil)-N-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5D por el Ejemplo 1I en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 731 (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,27 (m, 4H), 7,16 (m, 5H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 1,93 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,67 (d, 2H), 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 6

4-(4-(ciclohexilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-(4-(((1R)-3-dimetilamino)-1-(fenililsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida

Ejemplo 6A

4-(4-(ciclohexilmetil)-4-hidroxi-1-piperidinil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de ciclohexilmetilmagnesio por cloruro de bencilmagnesio en el Ejemplo 5A. EM (ESI) m/e 299 (M+H)⁺.

Ejemplo 6B

4-(4-(ciclohexilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 6A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D. EM.

Ejemplo 6C

4-(4-(ciclohexilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. EM.

Ejemplo 6D

4-(4-(ciclohexilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 6C por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. EM

Ejemplo 6E**5** 4-(4-(ciclohexilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 6D por el Ejemplo 1I en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 737 (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,58 (d, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,95 (m, 1H), 1,80 (m, 5H), 1,60 (m, 3H), 1,45 (m, 3H), 1,31 (d, 2H), 1,15 (m, 3H), 0,96 (m, 2H).

Ejemplo 7**15** 4-(4-(2,4-difluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-((1R)-3-(dimetilamino)-1-fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**Ejemplo 7A****20** 4-(4-(2,4-difluorobencil)-4-hidroxi-1-piperidinil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de 2,4-difluorobencilmagnesio por cloruro de bencilmagnesio en el Ejemplo 5A. EM (ESI) m/e 329 (M+H)⁺.

25 **Ejemplo 7B**4-(4-(2,4-difluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 7A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D. EM

30**Ejemplo 7C**4-(4-(2,4-difluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 7B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. EM

Ejemplo 7D4-(4-(2,4-difluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. EM

Ejemplo 7E**45** 4-(4-(2,4-difluorobencil)-4-metoxipiperidinil)-N-((4-((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 7D por el Ejemplo 1I en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 767 (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,14 (m, 3H), 7,02 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,64 (d, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,08 (s, 6H), 1,94 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,69 (d, 2H), 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 8**55** N-((4-((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)becenocarboximidamida**Ejemplo 8A****60** 4-(4-hidroxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)benzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de 2-metilbencilmagnesio por cloruro de bencilmagnesio en el Ejemplo 5A. EM (ESI) m/e 307 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 8B**4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)benzoniitrilo**

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 8A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D. EM

Ejemplo 8C**4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 8B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. EM

Ejemplo 8D**N-((4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 8C por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. EM

Ejemplo 8E**N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitro-fenil)sulfonil)-4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 8D por el Ejemplo 1I en el Ejemplo 1L. EM (ESI) m/e 745 (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,75 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,27 (m, 2H), 7,11 (m, 7H), 6,91 (d, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,64 (d, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 1,93 (m, 1H), 1,79 (m, 3H), 1,49 (m, 2H).

Ejemplo 9**N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(4-fluorobenciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida****Ejemplo 9A****4-(4-(4-fluorobenciliden)-1-piperidinil)benzoniitrilo**

35 Una suspensión del cloruro de 4-fluorobenciltrifenilfosfonio (0,737 g, 1,81 mmol) en THF (10 mL) se trató con nBuLi (724 µL de una solución 1,6 M en hexanos, 1,81 mmol) a 0°C, se trató con 1-(4'-cianofenil)-4-oxopiperidina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis 1981, 606-608, 0,300 g, 1,51 mmol), y se templó gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y NH₄Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos para producir el producto deseado. (0,268 g, 61 %). EM (ESI) m/e 292 (M+H)⁺.

Ejemplo 9B**4-(4-(4-fluorobenciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 9A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. EM

Ejemplo 9C**4-(4-(4-fluorobenciliden)-1-piperidinil)-N-((4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 9B por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. EM

Ejemplo 9D**N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(4-fluorobenciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 9C por el Ejemplo 1I en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 717 (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,27 (m,

65

4H), 7,15(m, 5H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,37,(s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,39 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 1,94 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

Ejemplo 10

N-(4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil-4-(4-(2-(trifluorometil)benciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida

Ejemplo 10A

4-(4-(2-(trifluorometil)benciliden)-1-piperidinil)benzoniitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de 2-(trifluorometil)benciltrifenilfosfonio (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Chem. Soc. Perkin Trans. I1995, 18, 2293-2308) por cloruro de 4-fluorobenciltrifenilfosfonio en el Ejemplo 9A. EM (ESI) m/e 343 (M+H)⁺.

Ejemplo 10B

4-(4-(2-(trifluorometil)benciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 10A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. EM

Ejemplo 10C

N-(4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil-4-(4-(2-(trifluorometil)benciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 10B por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. EM

Ejemplo 10D

N-(4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil-4-(4-(2-(trifluorometil)benciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 10C por el Ejemplo 1I en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 765 (M-H)⁻; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,73 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,04 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,36 (m, 4H), 2,40 (m, 3H), 2,22 (m, 3H), 2,10 (s, 6H), 1,93 (m, 1H), 1,80 (m, 1H).

Ejemplo 11

N-(4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil-4-(4-(3-tienilmetilen)-1-piperidinil)becenocarboximidamida

Ejemplo 11A

4-(4-(3-tienilmetilen)-1-piperidinil)benzoniitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de tiofen-3-ilmetiltrifenilfosfonio por cloruro de 4-fluorobenciltrifenilfosfonio en el Ejemplo 9A. EM

Ejemplo 11B

4-(4-(3-tienilmetilen)-1-piperidinil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H. EM

Ejemplo 11 C

N-(4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil-4-(4-(3-tienilmetilen)-1-piperidinil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 11B por el Ejemplo 1I en el Ejemplo 1N. EM

Ejemplo 11D**N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(3-tienilmetilen)-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 11C por el Ejemplo 11 en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 705 (M+H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,13 (m, 4H), 7,04 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,48 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,39 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 2,11 (s, 6H), 1,93 (m, 1H), 1,81 (m, 1H).

Ejemplo 12 (referencia)**N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(3,3-difenil-2-propenil)-1-piperazinil)becenocarboximidamida****Ejemplo 12A****4-(4-(3,3-difenil-2-propenil)-1-piperazinil)benzonitrilo**

Una suspensión de hidrocloreto de 4-piperazin-1-ilbenzonitrilo (1,30 g, 5,00 mmol) y 3,3-difenilacrilaldehído (1,56 g, 7,50 mmol) en diclorometano (10 mL) y metanol (10 mL) se neutralizó a pH 5 con diisopropiletilamina, se trató con cianoborohidruro soportado con polímero (2,47 mmol/g, 6 g, 14,82 mmol), se sacudió a temperatura ambiente durante 24 horas, y se filtró. La resina se lavó con diclorometano/metanol 1:1 (10 mL x 3) y los productos filtrados se combinaron. El producto concentrado se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 10%-50%/hexanos para proporcionar el producto deseado (1,60 g, 84%). EM (CI) m/e 380 (M+H)⁺.

Ejemplo 12B**4-(4-(3,3-difenil-2-propenil)-1-piperazinil)becenocarboximidamida**

Una solución del Ejemplo 12A (0,515 g, 1,36 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 mL) se trató gota a gota con LiHMDS (1M, 6,8 mL, 6,8 mmol), se agitó durante 16 horas, se sofocó con HCl 1 N (8 mL), y se filtró. La torta del filtro se recogió para proporcionar el producto deseado (0,45 g, 71 %) que se utilizó sin purificación adicional. EM (CI) m/e 397 (M+H)⁺.

Ejemplo 12C**N-((4-cloro-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(3,3-difenil-2-propenil)-1-piperazinil)becenocarboximidamida**

Una suspensión de Ejemplo 12B (0,421 g, 0,897 mmol) y diisopropiletilamina (0,50 mL) en diclorometano (5 mL) se trató con cloruro de 4-cloro-3-nitrobenenosulfonilo (0,252 g, 0,99 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano al 0%-10% para producir el producto deseado (0,33 g, 60%). EM (ESI) m/e 614 (M-H)⁻.

Ejemplo 12D**N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(3,3-difenil-2-propenil)-1-piperazinil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12C por el Ejemplo 11 en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 802 (M-H)⁻; RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,32 (s ancho, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,47 (t, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,26 (m, 4H), 7,17 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 7,11 (m, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,27 (t, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,02 (s ancho, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,54 (s ancho, 1H), 3,12 (m, 6H), 2,74 (s, 6H), 2,14 (c, 2H).

Ejemplo 13 (referencia)**4-(4-bencil-4-metoxiciclohexil)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-1-piperazincarboximidamida**

Ejemplo 13A**4-(4-bencil-4-metoxiciclohexil)-N-ciano-1-piperazincarbimidatoato de metilo**

5 Una solución de 1-(4-bencil-4-metoxiciclohexil)piperazina (0,052 g, 0,181 mmol) en diclorometano (5mL) se trató con cianotioiminocarbonato de dimetilo (0,026 mg, 0,181 mmol), se calentó a 40°C durante la noche y se concentró. La sustancia bruta se utilizó sin purificación adicional. EM.

Ejemplo 13B

10

4-(4-bencil-4-metoxiciclohexil)-N-ciano-N'-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-1-piperazincarboximidamida

15 Una solución del Ejemplo 13A (0,070 g, 0,181 mmol) en metanol (4,5 mL) y agua (0,5 mL) se trató con 4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(feniltio)metil)propil)amino)-3-nitrobenenosulfonamida (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito por el documento US 2002/0086887 del mismo propietario,

20 0,069 g, 0,181 mmol) y NaOH (0,022 g, 0,543 mmol) y se calentó a 50°C durante la noche. La solución se repartió entre diclorometano y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por medio de HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo de 10-100% en TFA acuoso al 0,1% para producir el producto deseado. EM

Ejemplo 13C

25

4-(4-bencil-4-metoxiciclohexil)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-1-piperazincarboximidamida

30 Una solución del Ejemplo 13B (0,020 g, 0,026 mmol) en HCl 2 N (1 mL) y CH₃OH (1 mL) se calentó a 50°C durante la noche y se concentró. El residuo resultante se purificó por medio de HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de acetonitrilo de 10-100% en TFA acuoso al 0,1% para producir el producto deseado (0,0084 g, 42%). EM; RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,22 (m, 10H), 6,97 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,45 (m, 10H), 3,30 (s, 3H), 3,25 (m, 1H), 3,13 (s, 6H), 2,74 (m, 2H), 2,56 (m, 3H), 2,32 (m, 3H), 1,52 (m, 10H).

Ejemplo 14 (referencia)**N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-fenil-1-piperazincarboximidamida****Ejemplo 14A****N-ciano-4-fenil-1-piperazincarbimidatoato de metilo**

45 El producto deseado se preparó sustituyendo 1-fenilpiperazina por 1-(4-bencil-4-metoxiciclohexil)piperazina en el Ejemplo 13A. EM

Ejemplo 14B**N-ciano-N-((4-(((1R)-3-(dimetilaminol)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-fenil-1-piperazincarboximidamida**

50 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 14A por el Ejemplo 13A en el Ejemplo 13B. EM

Ejemplo 14C**N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-fenil-1-piperazincarboximidamida**

55 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 14B por el Ejemplo 13B en el Ejemplo 13C. EM ; RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 8,47 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,25 (m, 4H), 7,14 (m, 3H), 6,96 (m, 3H), 6,86 (t, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,44 (m, 4H), 3,16 (m, 4H), 3,12 (s, 6H), 2,36 (m, 2H).

60

Ejemplo 15 (referencia)**N-((4-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenilsulfonyl)-4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)ciclohexil)-1-piperazincarboximidamida**

5

Ejemplo 15A**8-(2-metilbencil)-1,4-dioxaspiro(4,5)decan-8-ol**

10 Una solución de cloruro de 2-metilbencilo (0,579 g, 4,12 mmol) en THF (20 mL) se trató con Mg (0,180 g, 7,50 mmol) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se hubo disuelto todo el Mg. La mezcla se enfrió a 0°C, se trató con una solución de mono-etilencetal de 1,4-ciclohexanodiona (0,579 g, 4,12 mmol) en THF (50 mL), se templó a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se sofocó con NH₄Cl saturado (100 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto concentrado se purificó por medio de cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice con hexanos/acetato de etilo 6:1 para proporcionar el producto deseado (0,48 g, 44%) EM (ESI) m/e 262 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 15B**8-metoxi-8-(2-metilbencil)-1,4-dioxaspiro(4,5)decano**

20 El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 15A por el Ejemplo 1 C en el Ejemplo 1D. EM (ESI) m/e 294 (M+NH₄)⁺.

25

Ejemplo 15C**4-metoxi-4-(2-metilbencil)ciclohexanona**

30 Una solución del Ejemplo 15B (0,51 g, 1,80 mmol) en acetona (10 mL) se trató con agua (5 mL) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (0,20 g), se calentó a reflujo, se agitó durante la noche, y se concentró para eliminar la acetona. La solución acuosa restante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL) y los extractos combinados se lavaron sucesivamente con NaOH 1 N, agua, y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto deseado (0,42 g, 100 %). EM (ESI) m/e 233 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 15D**4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)ciclohexil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo**

40 Una solución del Ejemplo 15C (0,42 g, 1,80 mmol) y 1-terc-butoxicarbonilpiperazina (0,391 g, 2,10 mmol) en dicloroetano (10 mL) a temperatura ambiente se trató con ácido acético (500 µL) y triacetoxiborohidruro sodio (10,89 g, 4,2 mmol), se agitó durante la noche, se diluyó con acetato de etilo (300 mL), se lavó sucesivamente con NaOH 1 N, agua, y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el producto deseado (0,51 g, 70 %); EM (ESI) m/e 403 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 15E**1-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)ciclohexil)piperazina**

50 Una solución del Ejemplo 15D (0,51 g, 1,26 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente se trató con HCl 2 M en éter dietílico (5 mL), se agitó durante la noche, y se concentró para proporcionar el producto deseado (0,38 g, 100 %). EM (ESI) m/e 303 (M+H)⁺.

55

Ejemplo 15F**N-ciano-4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)ciclohexil)-1-piperazincarbimidato de metilo**

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 15E por 1-(4-bencil-4-metoxiciclohexil)piperazina en el Ejemplo 13A. EM

60

Ejemplo 15G**N-ciano-N'-((4-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)ciclohexil)-1-piperazincarboximidamida**

65

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 15F por el Ejemplo 13A en el Ejemplo 13B. EM

Ejemplo 15H**N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)ciclohexil)-1-piperazincarboximidamida**

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 15G por el Ejemplo 13B en el Ejemplo 13C. EM ; RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,12 (m, 6H), 6,97 (d, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,37 (m, 12H), 3,15 (m, 8H), 2,85 (m, 2H), 2,34 (m, 5H), 1,30-2,0 (m, 10H).

Ejemplo 16 (referencia)**4-(4-(2-clorobencil)-4-metoxiciclohexil)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-1-piperazincarboximidamida****Ejemplo 16A****8-(2-clorobencil)-1,4-dioxaespiro(4,5)decan-8-ol**

El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro 2-clorobencilo por cloruro de 2-metilbencilo en el Ejemplo 15A. EM (ESI) m/e 300 (M+H)⁺.

Ejemplo 16B**8-(2-clorobencil)-8-metoxi-1,4-dioxaespiro(4,5)decano**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 16A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D. EM (ESI) m/e 332 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 16C**4-(2-clorobencil)-4-metoxiciclohexanona**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 16B por el Ejemplo 15B en el Ejemplo 15C. EM (ESI) m/e 270 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 16D**4-(4-(2-clorobencil)-4-metoxiciclohexil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 16C por el Ejemplo 15C en el Ejemplo 15D. EM (ESI) m/e 423 (M+H)⁺.

Ejemplo 16E**1-(4-(2-clorobencil)-4-metoxiciclohexil)piperazina**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 16D por el Ejemplo 15D en el Ejemplo 15E. EM (ESI) m/e 323 (M+H)⁺.

Ejemplo 16F**4-(4-(2-clorobencil)-4-metoxiciclohexil)-N-ciano-1-piperazincarbimidatoato de metilo**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 16E por 1-(4-bencil-4-metoxiciclohexil)piperazina en el Ejemplo 13A. EM

Ejemplo 16G**4-(4-(2-clorobencil)-4-metoxiciclohexil)-N-ciano-N'-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-1-piperazincarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 16F por el Ejemplo 13A en el Ejemplo 13B. EM

Ejemplo 16H**4-(4-(2-clorobencil)-4-metoxiciclohexil)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-1-piperazincarboximidamida**

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 16G por el Ejemplo 13B en el Ejemplo 13C. EM; RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 8,46 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,19 (m, 4H), 6,98 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,45 (m, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,21 (m, 3H), 3,13 (m, 7H), 3,03 (m, 6H), 2,34 (m, 2H), 1,68 (m, 10H).

Ejemplo 17 (referencia)**N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxiciclohexil)-1-piperazincarboximidamida****Ejemplo 17A****8-(2-fluorobencil)-1,4-dioxaspiro(4,5)decan-8-ol**

20 El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de 2-fluorobencilo por cloruro de 2-metilbencilo en el Ejemplo 15A. EM (ESI) m/e 284 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 17B**8-(2-fluorobencil)-8-metoxi-1,4-dioxaspiro(4,5)decano**

25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 17A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D. EM (ESI) m/e 298 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 17C**4-(2-fluorobencil)-4-metoxiciclohexanona**

35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 16B por el Ejemplo 15B en el Ejemplo 15C. EM (ESI) m/e 254 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 17D**4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxiciclohexil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo**

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 17C por el Ejemplo 15C en el Ejemplo 15D. EM (ESI) m/e 407 (M+H)⁺.

Ejemplo 17E**1-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxiciclohexil)piperazina**

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 17D por el Ejemplo 15D en el Ejemplo 15E. EM (ESI) m/e 307 (M+H)⁺.

Ejemplo 17F**N-ciano-4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxiciclohexil)-1-piperazincarbimidotioato de metilo**

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 17E por 1-(4-bencil-4-metoxiciclohexil)piperazina en el Ejemplo 13A. EM

Ejemplo 17G**N-ciano-N'-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxiciclohexil)-1-piperazincarboximidamida**

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 17F por el Ejemplo 13A en el Ejemplo 13B. EM

Ejemplo 17H**N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(2-fluorobencil)-4-metoxiciclohexil)-1-piperazincarboximidamida**

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 17G por el Ejemplo 13B en el Ejemplo 13C. EM; RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 8,48 (m, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,20 (m, 4H), 7,03 (m, 3H), 4,14 (m, 1H), 3,45 (m, 6H), 3,34 (s, 3H), 3,24 (m, 5H), 3,13 (s, 6H), 2,86 (d, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,73 (m, 10H).

Ejemplo 18 (referencia)**4-(4-(2-bromobencil)-4-metoxiciclohexil)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-1-piperazincarboximidamida****Ejemplo 18A****8-(2-bromobencil)-1,4-dioxaespiro(4,5)decan-8-ol**

20 El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de 2-bromobencilo por cloruro 2-metilbencilo en el Ejemplo 15A. EM (ESI) m/e 328 (M+H)⁺.

Ejemplo 18B**8-(2-bromobencil)-8-metoxi-1,4-dioxaespiro(4,5)decano**

25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 18A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D. EM (ESI) m/e 360 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 18C**4-(2-bromobencil)-4-metoxiciclohexanona**

35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 18B por el Ejemplo 15B en el Ejemplo 15C. EM (ESI) m/e 315 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 18D**4-(4-(2-bromobencil)-4-metoxiciclohexil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo**

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 18C por el Ejemplo 15C en el Ejemplo 15D. EM (ESI) m/e 468 (M+H)⁺.

Ejemplo 18E**1-(4-(2-bromobencil)-4-metoxiciclohexil)piperazina**

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 18D por el Ejemplo 15D en el Ejemplo 15E. EM (ESI) m/e 367 (M+H)⁺.

Ejemplo 18F**4-(4-(2-bromobencil)-4-metoxiciclohexil)-N-ciano-1-piperazincarbimidatoato de metilo**

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 18E por 1-(4-bencil-4-metoxiciclohexil)piperazina en el Ejemplo 13A. EM

Ejemplo 18G**4-(4-(2-bromobencil)-4-metoxiciclohexil)-N-ciano-N'-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-1-piperazincarboximidamida**

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 18F por el Ejemplo 13A en el Ejemplo 13B. EM

Ejemplo 18H**4-(4-(2-bromobencil)-4-metoxiciclohexil)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-1-piperazincarboximidamida**

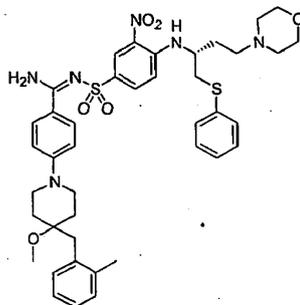
El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 18G por el Ejemplo 13B en el Ejemplo 13C. EM; RMN H¹ (300 MHz, CD₃OD) δ 8,44 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,29 (m, 4H), 7,16 (m, 3H), 7,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,44 (m, 9H), 3,34 (d, 3H), 3,15 (m, 8H), 3,00 (d, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,69 (m, 3H), 1,42 (m, 3H).

Ejemplo 19**4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)-N-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fenilsulfaniletilamina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito por Chem. Pharm. Bull 1995, 43, 2091-2094) y el Ejemplo 8D por el Ejemplo 1M y el Ejemplo 1I, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 672 (M-H)⁺; RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) δ 8,76 (d, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,16 (s ancho, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,88 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,16 (m, 4H), 2,85 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,87 (d, 2H), 1,69 (m, 2H).

Ejemplo 20**N-((4-(((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)benzenoboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo 1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletilamina (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito por el documento US 2002/0086887 del mismo propietario) y el Ejemplo 8D por el Ejemplo 1M y el Ejemplo 1I, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 702 (M+H)⁺; RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,11 (m, 4H), 7,00 (t, 2H), 6,93 (m, 3H), 3,64 (d, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,97 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,75 (d, 2H), 1,55 (s, 6H), 1,50 (m, 2H).

**Ejemplo 21****4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)-N-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida****Ejemplo 21A****(3R)-2,5-dioxotetrahidro-3-furanilcarbamato de bencilo**

Una suspensión agitada de ácido N-(benciloxicarbonil)-D-aspartico (14,7 g, 55,1 mmol) en acetato de etilo (100 mL) se trató gota a gota con tionilo cloruro (40 mL, 511 mmol) y la mezcla homogénea resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y se concentró. El sólido resultante se trituró en éter dietílico/hexanos 1:1 (200 mL) durante 2 horas y se filtró. El sólido se secó para proporcionar el producto deseado (13,7 g, 99%).

Ejemplo 21B**(3R)-5-oxotetrahidro-3-furanilcarbamato de bencilo**

Una suspensión de NaBH₄ (2,71 g, 71,5 mmol) en THF (50 mL) se enfrió a 0°C, se trató gota a gota con una solución del Ejemplo 21A (16,21 g, 65,0 mmol) en THF (50 mL), se dejó que se templara a temperatura ambiente, y se agitó durante 2 horas. La mezcla resultante se trató con HCl concentrado (13,1 mL) y etanol (13,1 mL), se calentó a reflujo durante 12 horas, se dejó que se enfriara a temperatura ambiente, se vertió en salmuera (100 mL) y las

capas separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto concentrado se trituroó con éter dietílico (50 mL) durante 2 horas, se enfrió durante la noche, y el sólido se concentró mediante filtración para proporcionar el producto deseado (7,81 g, 51%).

Ejemplo 21C

(1R)-1-(hidroximetil)-3-(4-morfolinil)-3-oxopropilcarbamato de bencilo

Una solución del Ejemplo 21B (13,5 g, 57,4 mmol) y morfolina (10,0 mL, 115 mmol) en dioxano (100 mL) se agitó a 70°C durante 18 horas. La solución se concentró y se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol/acetato de etilo al 10% para proporcionar el producto deseado 6,0 g, 86%).

Ejemplo 21D

(1R)-3-(4-morfolinil)-3-oxo-1-((fenilsulfanilmetil)propilcarbamato de bencilo

Una solución del Ejemplo 21C (16,5 g, 51,2 mmol), sulfuro de difenilo (14,5 g, 66,5 mmol) y tributilfosfina (16,6 mL, 66,5 mmol) en tolueno (250 mL) se calentó a 80°C durante 24 horas, se concentró, y se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos al 50% para proporcionar una mezcla del producto deseado que contenía aproximadamente óxido de tributilfosfina al 10% (mezcla de 18,0 g, ~76%) que se hizo continuar sin purificación adicional.

Ejemplo 21E

(1R)-3-(4-morfolinil)-3-oxo-1-((fenilsulfanil)metil)propilamina

Una solución del Ejemplo 21D (18,0 g, ~39 mmol) en HBr al 30% en ácido acético (250 mL) se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, se concentró hasta la mitad de su volumen, se vertió en HCl 1 M (300 mL), se lavó con éter dietílico (3 x 200 mL), y se extrajo con HCl 1M (150 mL). Las capas acuosas combinadas se enfriaron a 0°C, se ajustaron a pH ~12 con KOH sólido, y se extrajeron con diclorometano (5 x 100 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto deseado (10,8 g, 98%).

Ejemplo 21F

(1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propilamina

Una solución del Ejemplo 21E (6,00 g, 21,4 mmol) en THF (80 mL) se calentó a 55 °C y se trató gota a gota con una solución de borano 1 M en THF (85 mL, 85,0 mmol) a lo largo de un período de 1 hora. La mezcla de reacción resultante se agitó a 55 °C durante 18 horas, se enfrió a 0°C, se trató gota a gota con metanol (10 mL), se trató con 150 mL de metanol adicionales, y se concentró. El residuo bruto se disolvió en metanol (70 mL), se trató con HCl metanólico (100 mL), y se calentó a reflujo durante 24 horas. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriara a temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con NaOH 2 M (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 mL). Los extractos combinados se lavaron con NaOH 1 M y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron, y se purificaron por medio de cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con trietilamina al 5%/metanol al 10%/acetoneitrilo al 10%/acetato de etilo para proporcionar el producto deseado (3,45 g, 73%).

Ejemplo 21 G

4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)-N-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 21F y el Ejemplo 8D por el Ejemplo 1M y el Ejemplo 11, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 785 (M-H)⁺; RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,12 (ancho, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,15 (m, 6H), 6,85 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,37 (ancho, 1H), 4,01 (ancho, 2H), 3,95 (ancho, 4H), 3,56 (d, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,14 (m, 7H), 2,84 (s, 2H), 2,84 (ancho, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,86 (d, 2H), 1,65 (m, 2H).

Ejemplo 22 (referencia)**4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)-1-piperazinil)-N-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

5

Ejemplo 22A**4-(2-bromobencil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo**

10 Una solución de 1-piperazincarboxilato de terc-butilo (5,51 g, 29,623 mmol) en acetonitrilo (60 mL) a 0°C se trató con diisopropiletamina y bromuro de 2-bromobencilo (7,776 g, 31,105 mmol), se templó a temperatura ambiente, se agitó durante 2 horas, y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo y NaHCO₃ acuoso. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El producto concentrado se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 22B**4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)-1-piperazincarboxilato de terc-butilo**

20 Una solución del Ejemplo 22A (5,82 g, 16,394 mmol) en DME (80 mL) se trató con ácido 4-clorofenilborónico (3,089 g, 19,673 mmol), CsF (7,476 g, 49,182 mmol) y (Ph₃P)₂Pd(OAc)₂ (1,228g, 1,639 mmol), se calentó a reflujo durante 4 horas, y se filtró. El producto filtrado se repartió entre NaHCO₃ acuoso y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 15%/hexano para proporcionar el producto deseado. EM (ESI) m/e 386; 388 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 22C**1-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)piperazina**

30 Una solución del Ejemplo 22B (1,00 g, 2,59 mmol) en dioxano (20 mL) a temperatura ambiente se trató con HCl 4 N en dioxano (19,4 mL, 77,7 mmol), se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó adicionalmente a vacío y se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 22D

35

4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)-1-piperazinil)benzonitrilo

40 Una solución del Ejemplo 22C (932 mg, 2,591 mmol) en DMSO (13 mL) se trató con 4-fluorobenzonitrilo (408 mg, 3,368 mmol) y K₂CO₃ (1,788 g, 12,955 mmol), se calentó a 130°C durante 4 horas, y se filtró. El producto filtrado se repartió entre NaHCO₃ acuoso y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos para proporcionar el producto deseado. EM (ESI) m/e 388, 390 (M+H)⁺.

Ejemplo 22E**4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)-1-piperazinil)becenocarboximidamida**

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 22D por el Ejemplo 12A en el Ejemplo 12B.

Ejemplo 22F**4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)-1-piperazinil)-N-((4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 22E por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 11. EM (ESI) m/e 608, 610 (M+H)⁺.

Ejemplo 22G**4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)-1-piperazinil)-N-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 22F y 2-fenilsulfanil-etilamina por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (APCI) m/e 741, 743 (M+H)⁺; RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) 8 8,76 (d, 1H), 8,56 (t, 1H), 8,22 (ancho, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,68 (d, 2H), 7,45 (m, 4H), 7,26 (m, 7H), 6,77 (dd, 3H), 6,16 (ancho, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,56 (c, 2H), 3,47 (ancho, 4H), 3,19 (t, 2H), 1,65 (ancho, 4H).

65

Ejemplo 23 (referencia)**4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)-1-piperazinil)-N-((4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 22F y 1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletamina por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (APCI) m/e 769, 771 (M+H); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,84 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,36 (m, 3H), 7,25 (m, 3H), 6,97 (m, 5H), 3,52 (s, 2H), 3,33 (m, 6H), 2,39 (m, 4H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo 24 (referencia)**4-(4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil)-1-piperazinil)-N-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 22F y el Ejemplo 21D por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 852, 854 (M-H); RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 8,72 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,21 (ancho, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,28 (m, 11H), 6,81 (d, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,08 (ancho, 1H), 4,00 (ancho, 1H), 3,67 (s, 4M), 3,41 (s, 2H), 3,26 (t, 4H), 3,12 (t, 2H), 2,43 (m, 10H), 2,14 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

Ejemplo 25**4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfaniletal)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida****Ejemplo 25A****4-(4-(2-bromobencil)-4-hidroxi-1-piperidinil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de 2-bromobencilmagnesio por cloruro de bencilmagnesio en el Ejemplo 5A. EM (ESI) m/e 371, 373 (M+H) $^+$.

Ejemplo 25B**4-(4-(2-bromobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 25A por el Ejemplo 1C en el Ejemplo 1D. EM (ESI) m/e 385, 387 (M+H) $^+$.

Ejemplo 25C**4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 25B y ácido fenilborónico por el Ejemplo 22A y ácido 4-clorofenilborónico, respectivamente, en el Ejemplo 22B. EM (ESI) m/e 383 (M+H) $^+$.

Ejemplo 25D**4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 25C por el Ejemplo 12A en el Ejemplo 12B.

Ejemplo 25E**4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se obtuvo sustituyendo el Ejemplo 25D por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. EM (ESI) m/e 603 (N4+H) $^+$.

Ejemplo 25F**4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 25E y 2-fenilsulfanil-etilamina por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 731 (M-H)⁻; RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) δ 8,75 (d, 1H), 8,53 (t, 1H), 8,15 (ancho, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 7,27 (m, 10H), 6,81 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,21 (ancho, 1H), 3,55 (c, 2H), 3,35 (d, 2H), 3,18 (t, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 1,59 (d, 2H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 26**4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 25E y 1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletamina por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 762 (M-H)⁻; RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) δ 8,65 (d, 1H), 8,18 (ancho, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,37 (m, 3H), 7,27 (m, 8H), 7,03 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,14 (ancho, 1H), 3,35 (ancho, 4H), 3,12 (s, 3H), 2,97 (t, 2H), 2,94 (s, 2H), 1,59 (s, 6H), 1,57 (ancho, 2H), 1,36 (ancho, 2H).

Ejemplo 27**4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanilmetil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 25E y el Ejemplo 21D por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 847 (M-H)⁻; RMN H¹ (500 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (d, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,12 (ancho, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,29 (m, 8H), 7,20 (m, 3H), 6,85 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,38 (ancho, 1H), 3,99 (ancho, 6H), 3,35 (d, 2H), 3,15 (m, 8H), 3,02 (m, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,82 (ancho, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,60 (d, 2H), 1,41 (m, 2H).

Ejemplo 28**4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-1-piperidinil)-N'-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida****Ejemplo 28A****4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-1-piperidinil)benzonitrilo**

El producto deseado se preparó sustituyendo bromuro de bifenil-2-ilmetiltrifenilfosfonio (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 2000, 65, 543-577) por cloruro de 4-fluorobenciltrifenilfosfonio en el Ejemplo 9A. EM (ESI) m/e 351 (M+H)⁺.

Ejemplo 28B**4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 28A por el Ejemplo 12A en el Ejemplo 12B. EM (DCI) m/e 368 (M+H)⁺.

Ejemplo 28C**4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-1-piperidinil)-N'-((4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 28B por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. EM (ESI) m/e 571 (M+H)⁺.

Ejemplo 28D**4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetileno)-1-piperidinil)-N'-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 28C y 2-fenilsulfanil-etilamina por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 702 (M-H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,64(t, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,33 (m, 11H), 7,28 (m, 2H), 7,15(m, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,17 (s, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,25 (t, 4H).

Ejemplo 29**4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetileno)-1-piperidinil)-N'-((4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 28C y 1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletilamina por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 73 (M-H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,65(s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,35 (m, 10H), 7,24 (m, 3H), 7,01 (m, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,16 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,22 (t, 2H), 2,26 (t, 4H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo 30**4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetileno)-1-piperidinil)-N'-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 28C y el Ejemplo 21D por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 815 (M-H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,77 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,33 (m, 11H), 7,13 (m, 4H), 6,93 (d, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,48 (m, 4H), 3,40 (t, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,21 (t, 2H), 2,28 (m, 6H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,90 (m, 1H).

Ejemplo 31**N'-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)-4-(4-(2-(trifluorometil)benzilideno)-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 10C y 2-fenilsulfanil-etilamina por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 693 (M-H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,80 (s, 1H), 8,65(t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,72(d, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,15(m, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,50 (s, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,38 (t, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,42 (t, 2H), 2,24 (t, 2H).

Ejemplo 32**N'-((4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfaniletal)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(2-(trifluorometil)benzilideno)-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 10C y 1,1-dimetil-2-fenilsulfaniletalamina por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 722 (M-H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,46(s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,75 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,97 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,38 (t, 2H), 2,43 (t, 2H), 2,25 (t, 4H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo 33**N-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(2-(trifluorometil)benzilideno)-1-piperidinil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 10C y el Ejemplo 21D por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 806 (M-H)⁺; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,63 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,97 (d, 2H), 6,49 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,49 (m, 6H), 3,38 (m, 4H), 2,42 (t, 2H), 2,25 (m, 8H), 1,96 (m, 1H), 1,89 (m, 1H).

Ejemplo 34 (referencia)**4-(4-(3,3-difenil-2propenil)-1-piperazinil)-N'-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

5

Ejemplo 34A**4-(4-(3,3-difenil-2propenil)-1-piperazinil)-N'-((4-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

10 El compuesto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12B por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. EM (ESI) m/e 600 (M+H)⁺.

Ejemplo 34B

15 **4-(4-(3,3-difenil-2propenil)-1-piperazinil)-N'-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 34A y 2-fenilsulfanil-etilamina por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 731 (M-H)⁻; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,78 (s, 1H), 8,64(t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,40-7,10 (m, 16H), 6,97 (d, 2H), 6,18 (t, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,01 (d, 2H), 2,44 (t, 4H).

20

Ejemplo 35 (referencia)

25 **N'-((4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(3,3-difenil-2propenil)-1-piperazinil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 34A y 1,1-dimetil-2-fenilsulfanil-etilamina por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 759 (M-H)⁻; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,43-7,20 (m, 12H), 7,13 (d, 2H), 6,97 (m, 4H), 6,19 (t, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,30 (m, 4H), 3,01 (d, 2H), 2,45 (t, 4H), 1,55 (s, 6H).

30

Ejemplo 36 (referencia)

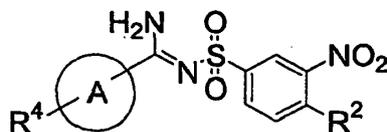
35 **4-(4-(3,3-difenil-2propenil)-1-piperazinil)-N'-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida**

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 34A y el Ejemplo 21D por el Ejemplo 1I y el Ejemplo 1M, respectivamente, en el Ejemplo 1N. EM (ESI) m/e 844 (M-H)⁻; RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,43(d, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,45-7,10(m, 16H), 6,92 (d, 2H), 6,19 (t, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,47 (m, 4H), 3,38 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,01 (d, 2H), 2,45 (m, 4H), 2,31 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 1,96 (m,1H), 1,81 (m, 1H).

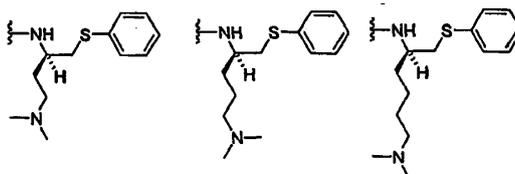
40

Si siguiendo los procedimientos descritos en los Ejemplos y los esquemas, se pueden preparar los siguientes compuestos:

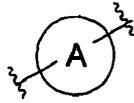
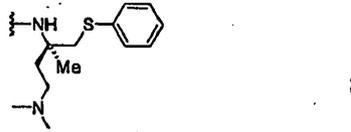
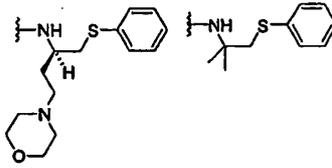
45



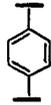
donde R² es una de las estructuras siguientes:



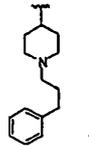
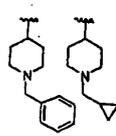
50



5 es la estructura siguiente:

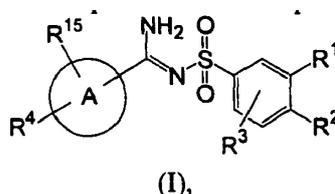


10 ^y R⁴ es una de las estructuras siguientes:



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, donde
 A es fenilo;
 R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo, ciano, halo, haloalquilo y nitro;
 R² es -NR⁵R⁶;
 10 R³ es hidrógeno;
 R⁴ es piperidinilo, sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alcoxi, alquilo, arilo, arilalquilo, arilalquilideno, (cicloalquil)alquilo, y heterocicliclalquilo, donde el arilo como tal o como parte de otro grupo es fenilo sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, fenilo, halo y haloalquilo, y donde
 15 heterociclilo es tienilo;
 R⁵ es hidrógeno y R⁶ es fenilsulfanilalquilo, cuya porción alquílica puede estar sustituida adicionalmente opcionalmente con morfolinilo o NR^aR^b, donde R^a y R^b son alquilo; y
 R¹⁵ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alcoxi, alquilo, y halo.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1 donde R¹⁵ es hidrógeno.

3. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

25 N-((4-(((1 R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(2-fluorobencil)4-metoxi-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4,4-dimetil-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 N-((4-(((1R)-5-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)pentil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4,4-dimetil-1-piperidinil)benzenocarboximidamida;
 30 4-(4,4-dimetil-1-piperidinil)-N-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 4-(4-bencil-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 4-(4-(ciclohexilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 35 4-(4-(2,4-difluorobencil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 40 N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(4-fluorobencilideno)-1-piperidinil)benzenocarboximidamida;
 N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(2-(trifluorometil)bencilideno)-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 N-((4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(3-tionilmetilen)-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 45 4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)-N-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 N-((4-(((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 4-(4-metoxi-4-(2-metilbencil)-1-piperidinil)-N-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 50 4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-(((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 55 4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-4-metoxi-1-piperidinil)-N-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-1-piperidinil)-N'-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 60 4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-1-piperidinil)-N'-((4-(((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;

4-(4-(1,1'-bifenil-2-ilmetil)-1-piperidinil)-N'-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)becenocarboximidamida;
 N'-((3-nitro-4-((2-(fenilsulfanil)etil)amino)fenil)sulfonil)-4-(4-(2-(trifluorometil)benciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida;
 5 N'-((4-((1,1-dimetil-2-(fenilsulfanil)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(2-(trifluorometil)benciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida; y
 N'-((4-(((1R)-3-(4-morfolinil)-1-(fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-(2-(trifluorometil)benciliden)-1-piperidinil)becenocarboximidamida.

- 10 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, combinado con un portador terapéuticamente aceptable.
5. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la promoción de la apoptosis, en la prevención de metástasis de tumores o en el tratamiento del cáncer en un mamífero que tenga una necesidad reconocida de tal tratamiento.
- 15 6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para su uso como fármaco.