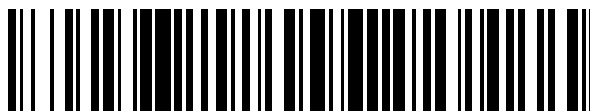


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 845**

51 Int. Cl.:

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07C 311/20** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.09.2010** **E 10750124 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013** **EP 2475661**

54 Título: **Sulfonamidas como inhibidores de proteínas de la familia BCL-2 para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

**10.09.2009 US 241251 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**20.02.2014**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**MILLER-MOSLIN, KAREN;**  
**TOURE, BAKARY-BARRY;**  
**VISSER, MICHAEL SCOTT y**  
**YUSUFF, NAEEM**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 443 845 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

Sulfonamidas como inhibidores de proteínas de la familia BCL-2 para el tratamiento del cáncer

Campo de la invención

La presente invención se relaciona con compuestos de sulfonamida que se enlazan a e inhiben la proteínas de la familia Bcl-2, y usos de los mismos para el tratamiento de enfermedades relacionadas con dicha inhibición. En consecuencia, la presente invención incluye compuestos de sulfonamida, composiciones de los mismos, métodos para su uso, y métodos para su manufactura, donde tales compuestos son generalmente farmacológicamente útiles en terapias cuyo mecanismo de acción depende en la inhibición de proteínas de la familia Bcl-2, y más particularmente en terapias para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo el cáncer.

Antecedentes

Las proteínas de la familia Bcl-2 son proteínas anti-apoptóticas asociados con el cáncer y otras enfermedades. Las proteínas de la familia Bcl-2 bajo investigación como objetivos terapéuticos incluyen Bcl-2 (BCL2), Bcl- xL (BCL2L 1), Bcl- w (BCL2L2), A1 (BCL2A 1), y MCL1 (MCL1). Numerosos cánceres expresan una o más proteínas de la familia Bcl-2 que conducen a la supervivencia de células de cáncer y la resistencia a la quimioterapia. Por ejemplo, la translocación cromosómica de Bcl-2, t (14; 18), es un evento de transformación en algunas células de cáncer (Raffeld, et al. Cancer Research 1987, 47 (10): 2537- 42), y estas células de cáncer demostraron una dependencia en Bcl-2 para la supervivencia basado en ARNi (figura 1), y la sensibilidad a inhibidores de la molécula pequeña recientemente descritos de proteínas de la familia Bcl-2 (Oltersdorf, et al. Nature 2005, 435, 677- 681; Deng et al. Cancer Cell 2007, 12 (2), 171- 185). Esta invención está dirigida a una serie de compuestos que inhiben proteínas de la familia Bcl-2 y promueven la apoptosis de las células de cáncer, solos o en combinación con otros quimioterapéuticos.

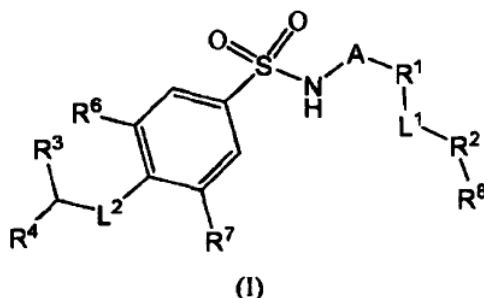
Además de linfomas de células B, los antagonistas de la familia Bcl-2 han demostrado ser útiles para el tratamiento de cánceres que expresan miembros de la familia Bcl-2 y/o han desregulado la apoptosis tales como la leucemia linfocítica crónica, linfomas difusos de células B grandes, linfomas foliculares, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfoides de origen en células T o células B, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma u otros cánceres de piel, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer de seno, cáncer de colon, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y duodenal), cáncer de próstata, cáncer de vejiga, cáncer uterino, cáncer cervical, sarcoma de origen de los tejidos blandos, cáncer pancreático, cáncer de riñón, tumores cerebrales, cáncer hepatocelular, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cervical, fibrosarcoma, y otros cánceres.

La WO 2008/061208 divulga inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2 que se dice que son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades malignas.

Resumen

La presente invención provee compuestos y formulaciones farmacéuticas de los mismos que son útiles en el tratamiento de enfermedades y/o trastornos modulados por la inhibición de Bcl-2.

Se proveen aquí compuestos de la fórmula (I)



en donde

A es un radical divalente bicíclico que comprende una estructura cíclica saturada y una estructura cíclica insaturada, en donde la dicha estructura cíclica insaturada está unida a NH, y dicha estructura cíclica saturada está unida a R<sup>1</sup>, en donde A es no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, OH, alquilo (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) sustituido con halo, CN o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;

R<sup>1</sup> es un grupo cicloheteroalquilo de 3 a 8 miembros, un grupo (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cicloalquilo, o un grupo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo el cual es no sustituido o sustituido con (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, halógeno, OR<sup>57</sup>, NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, o deuterio;

L<sup>1</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilenilo, -C(O)-, -C(O)O-, C(O)N-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen-C(O)-, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen-C(O)O-, o un enlace, en donde L<sup>1</sup> es no sustituido o sustituido por uno o más (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) haloalquilo sustituido con halo, o (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cicloalquilo;

L<sup>2</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenilo, NR<sup>9</sup>, -O-, o -S-;

R<sup>2</sup> es un grupo (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo, heteroarilo de 5- a 14- miembros, grupo cicloheteroarilo de 3- a 8- miembros, o grupo (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>) cicloalquilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo, o CN;

10 R<sup>8</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>) cicloalquilo, halógeno, o cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros, en el cual cualquiera de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo, y (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>) cicloalquilo) es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo, OH, o NR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>;

15 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilen- (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilen- (heteroarilo de 5- a 14- miembros), - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilen- CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilen- O- R<sup>15</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilen- NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- (cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros), grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- S- (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilen- COR<sup>18</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilen- C(O)O- R<sup>18</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilen- O- C(O)- R<sup>20</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- S- R<sup>21</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- SOR<sup>22</sup>, or- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>;

20 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente H, NO<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo, halógeno, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>) cicloalquilo, o CN;

25 R<sup>9</sup> es H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilen- (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- (heteroarilo de 5- a 14- miembros), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- CONR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- O- R<sup>48</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- NR<sup>49</sup>R<sup>50</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- (cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros), grupo -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- S- (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- C(O)R<sup>51</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- C(O)O- R<sup>52</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- O- C(O)- R<sup>53</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- S- R<sup>54</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- SOR<sup>55</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- SO<sub>2</sub>R<sup>56</sup>, -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo, -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilen- (heteroarilo de 5- a 14- miembros), -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- (cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros), -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- C(O)NR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- O- R<sup>48</sup>, C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- NR<sup>49</sup>R<sup>50</sup>, -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- S- (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo, -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- C(O)R<sup>51</sup>, -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- C(O)O- R<sup>52</sup>, -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- O- C(O)- R<sup>53</sup>, -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- S- R<sup>54</sup>, -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- SOR<sup>55</sup>, o C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilen- SO<sub>2</sub>R<sup>56</sup>;

30 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup>, R<sup>49</sup>, R<sup>50</sup>, R<sup>57</sup>, R<sup>58</sup>, y R<sup>59</sup> son cada uno independientemente H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquilenilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquilenilo, OH, -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxi, halógeno, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>) cicloalquilo, (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo, cicloheteroalquilo de 4- a 14- miembros, o heteroarilo de 5- a 14- miembros, en donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquilenilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) alquilenilo, (C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>) cicloalquilo), (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo, y las unidades estructurales (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo de -C(O)- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, y (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxi) es opcionalmente sustituido por uno o más halógeno, hidroxilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alcoxi, amino, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilamino, d((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo) amino o ciano;

o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> junto con el N al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4- a 8- miembros, o un heteroarilo de 5- a 14- miembros, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido;

40 o R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> junto con el N al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4- a 8- miembros, o un heteroarilo de 5- a 14- miembros, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido;

o R<sup>58</sup> y R<sup>59</sup> junto con el N al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4- a 8- miembros, o un heteroarilo de 5- a 14- miembros, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido;

o R<sup>44</sup> y R<sup>45</sup> junto con el N al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4- a 8- miembros, o un heteroarilo de 5- a 14- miembros, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido;

45 o R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> junto con el N al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4- a 8- miembros, o un heteroarilo de 5- a 14- miembros, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido;

o R<sup>49</sup> y R<sup>50</sup> junto con el N al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4- a 8- miembros, o un heteroarilo de 5- a 14- miembros, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido;

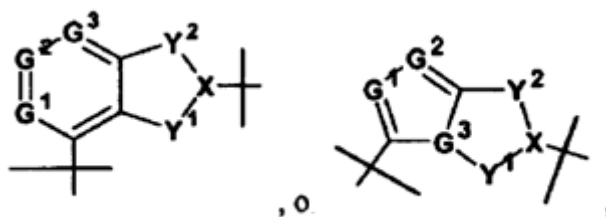
50 R<sup>15</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>48</sup>, R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup>, R<sup>53</sup>, R<sup>55</sup>, y R<sup>56</sup> son cada uno independientemente -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilenilo- (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo, o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilenilo- (heteroarilo de 5- a 14- miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo, o CN; y

$R^{21}$  y  $R^{54}$  son cada uno independientemente ( $C_6$ -  $C_{14}$ ) arilo, heteroarilo de 5- a 14- miembros,  $-(C_1- C_6)$  alquileo- ( $C_6$ -  $C_{14}$ ) arilo, o  $-(C_1- C_6)$  alquileo- (heteroarilo de 5- a 14- miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, OH, ( $C_1$ -  $C_6$ ) alquilo, ( $C_1$  -  $C_6$ ) alquilo sustituido con halo, o CN;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En una realización, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) donde A es un radical bicíclico divalente que comprende una estructura cíclica saturada y una estructura cíclica insaturada, en donde dicha estructura cíclica insaturada está unida a NH, y dicha estructura cíclica saturada está unida a  $R^1$ , en donde A es no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, OH, ( $C_1$ -  $C_6$ ) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o butilo), ( $C_1$  -  $C_6$ ) alquilo sustituido con halo (por ejemplo,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ), o CN.

- 10 En una realización preferida, A es



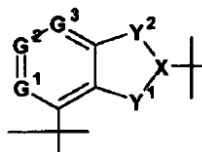
donde

$G^1$ ,  $G^2$ , y  $G^3$  son independientemente  $CR^{29}$  o N;  $Y^1$  y  $Y^2$  son cada uno independientemente  $-CR^{30}R^{31}$ -,  $-CR^{32}R^{33}$ -,  $CR^{34}R^{35}$ -,  $-NR^{36}$ -,  $-CR^{37}R^{38}$ -,  $-NR^{39}$ -,  $-O$ -,  $-S$ -,  $-CR^{40}R^{41}$ -,  $-O$ -, o  $-CR^{42}R^{43}$ -,  $-S$ -,

- 15 X es CH o N; y

$R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ , y  $R^{43}$  son cada uno independientemente H, ( $C_1$ -  $C_6$ ) alquilo, halógeno, ( $C_1$  -  $C_6$ ) alquilo sustituido con halo, o ( $C_3$ -  $C_{14}$ ) cicloalquilo. Preferiblemente,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ ,  $R^{36}$ ,  $R^{37}$ ,  $R^{38}$ ,  $R^{39}$ ,  $R^{40}$ ,  $R^{41}$ ,  $R^{42}$ , y  $R^{43}$  son cada uno independientemente H, metilo, etilo, propilo, F, Cl,  $CF_3$ , ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En otra realización, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) donde A es:



y al menos uno de  $G^1$ ,  $G^2$ , y  $G^3$  es N;

$Y^1$  e  $Y^2$  son independientemente  $-CR^{30}R^{31}$ -,  $-CR^{32}R^{33}$ -,  $CR^{34}R^{35}$ -, y

- 25 X es N, y  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ , y  $R^{35}$  son cada uno independientemente H, metilo, etilo, propilo, Cl, F, o  $CF_3$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización preferida,  $G^1$ ,  $G^2$ , y  $G^3$  son cada uno independientemente CH, C- $CH_3$ , C-CN, C- $NR^{10}R^{11}$ , C- $CF_3$ , CF, C-Cl, o N.

En otra realización preferida,  $G^1$  y  $G^3$  son N.

- 30 En otra realización,  $Y^1$  y  $Y^2$ , son cada uno independientemente  $-CH_2-$ ,  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-NH-$ ,  $-NCH_3-$ ,  $-CH_2NH-$ ,  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-CH_2-O-$ , o  $-CH_2-S-$ .

En aún otra realización preferida,  $Y^1$  es  $-CH_2CH_2-$  y  $Y^2$  es  $-CH_2-$ . En otra realización, X es CH. En otra realización preferida, X es N.

En otra realización, X es N, y N está unido a un átomo de carbono de un heteroarilo o cicloheteroalquilo de  $R^1$ , y  $L^1$  es un enlace.

En otra realización donde X es CH, X está unido a un heteroátomo de un heteroarilo o cicloheteroalquilo de  $R^1$ , y  $L^1$  es un enlace.

En otra realización, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) donde dos de  $G^1$ ,  $G^2$ , y  $G^3$  son N, y el restante G es  $CR^{29}$ ;

5  $Y^1$  es-  $CR^{32}R^{33}-CR^{34}R^{35}$  -;

$Y^2$  es-  $CR^{30}R^{31}$  -;

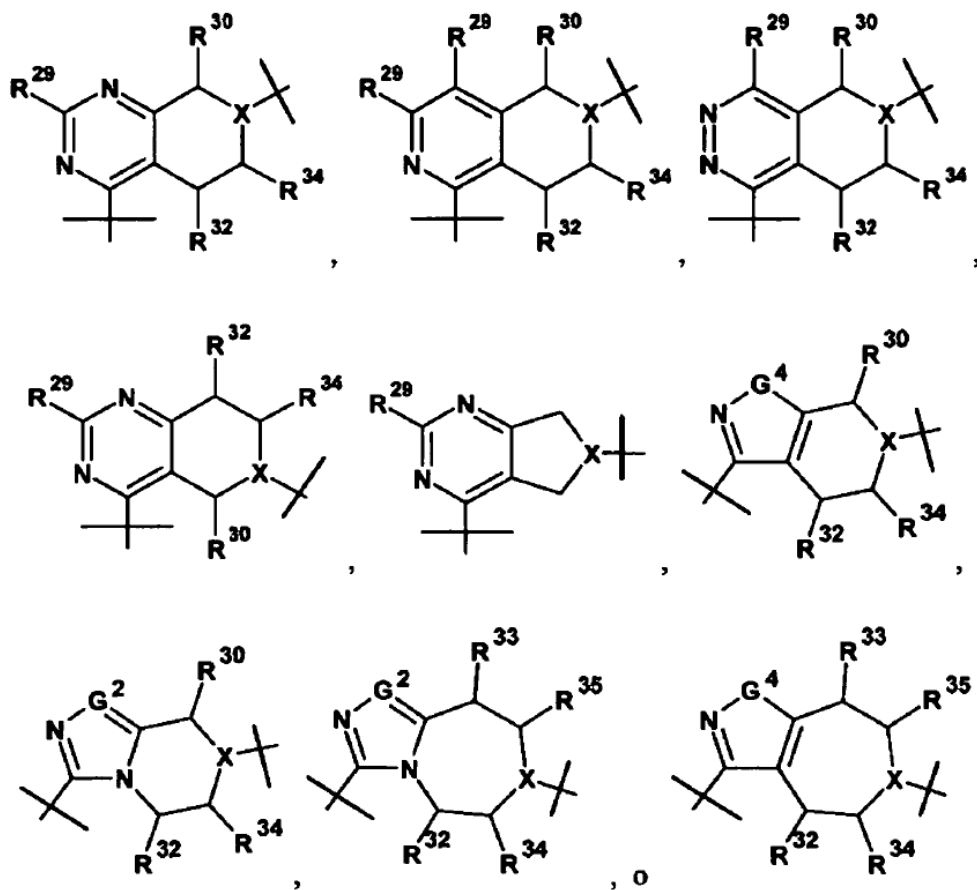
$R^{29}$  es H, metilo, Cl, F,  $CF_3$ ;

$R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ , y  $R^{35}$  son H;

$R^{30}$  y  $R^{31}$  son H; y X es N.

10 En otra realización, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) donde  $G^1$  y  $G^3$  son N, y  $G^2$  es  $CR^{29}$ ;  $Y^1$  es- $CR^{32}R^{33}CR^{34}R^{35}$ -;  $Y^2$  es  $CR^{30}CR^{31}$  -;  $R^{29}$  es H, metilo, Cl, F, o  $CF_3$ ;  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ , y  $R^{35}$  son H; y X es N.

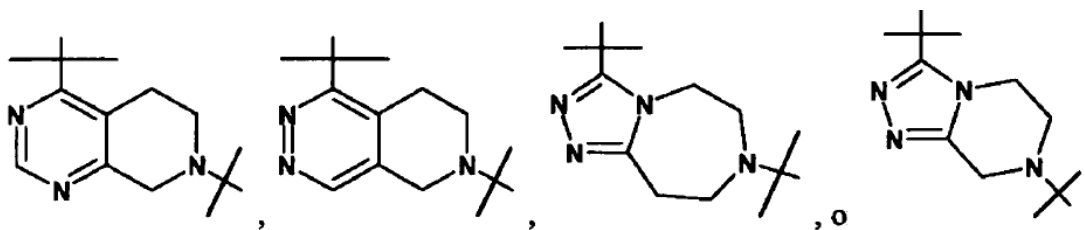
En aún otra realización de la presente invención, compuestos de la fórmula (I) se incluyen en donde A es:



donde X es CH o N;  $G^2$  es  $CR^{29}$ , o N;  $G^4$  es O, S, o  $NR^{60}$ ; y

15  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ , y  $R^{60}$  son cada uno independientemente H, metilo, etilo, propilo, Cl, F, o  $CF_3$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, A es



cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o butilo), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo (por ejemplo, CF<sub>3</sub>), CN, o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>.

- 5 En una realización, R<sup>1</sup> es cicloheteroalquilo de 3- a 8- miembros (por ejemplo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tetrahydrofurano, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), o (C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo), cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, o pentilo), halógeno, NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup> (por ejemplo, NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, o NCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>), deuterio, o OR<sup>57</sup>, donde R<sup>57</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo o H.
- 10 En aún otra realización, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> es piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydrofurano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o fenilo el cual es no sustituido o sustituido con metilo, etilo, propilo, Cl, F, Br, I, o metoxi. En otra realización, R<sup>1</sup> es piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con metilo, metoxi, Cl, o F. En otra realización, R<sup>1</sup> es piperidinilo, piperazinilo, o ciclohexilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con metilo, etilo, F, Cl, o Br. En otra realización, R<sup>1</sup> es piperidinilo el cual es no sustituido o sustituido con metilo o F.

- En otra realización, L<sup>1</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos (por ejemplo, metileno, etileno o propileno), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilenos (por ejemplo, =C-, -C=C-, -C=C-C-, o -C-C=C-; -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N-, -((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo)-C(O)- (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>C(O)-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)- o CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-), ((C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilo)-C(O)O- (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>C(O)O-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)O- or CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)O-), o un enlace, en donde L<sup>1</sup> es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o butilo), (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alquilo sustituido con halo (por ejemplo, CF<sub>3</sub> o CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) o (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo).
- 20

- En otra realización, L<sup>1</sup> es metileno, etileno, propileno, =C-, -C=C-, -C=C-C-, -C(O)-, -C(O)O-, C(O)N-, -CH<sub>2</sub>C(O)-, -CH<sub>2</sub>C(O)O-, o un enlace, en donde L<sup>1</sup> es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de metilo, etilo, o CF<sub>3</sub>. En otra realización, L<sup>1</sup> es etileno de metileno, o un enlace.
- 25

En otra realización, L<sup>1</sup> es metileno.

- En otra realización, L<sup>2</sup> es (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos (por ejemplo, metileno, etileno, o propileno), NR<sup>9</sup>, -O-, o -S-, donde R<sup>9</sup> es H, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, o butilo), - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos -(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-fenilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenilo, o CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenilo), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos (heteroarilo de 5- a 14- miembros) (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-piridinilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piridinilo, -CH<sub>2</sub>-pirimidinilo, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-pirimidinilo), - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos-CONR<sup>46</sup>R<sup>47</sup> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>C(O)NCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NCH<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>), - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos-O-R<sup>48</sup> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos-NR<sup>49</sup>R<sup>50</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos (cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros) (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-piperidinilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperidinilo, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperidinilo), - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos-S-(C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>) arilo (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-S-fenilo, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-fenilo, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-fenilo), (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos-C(O)R<sup>51</sup> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos-C(O)O-R<sup>52</sup> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>3</sub>, or -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos-O-C(O)-R<sup>53</sup> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-C(O)CH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos-S-R<sup>54</sup> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CN<sub>2</sub>-S-CH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos-SOR<sup>55</sup> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), - (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos-SO<sub>2</sub>R<sup>56</sup> (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>S(O)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>S(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)OCH<sub>3</sub>, o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo (por ejemplo, -C(O)CH<sub>3</sub> o -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos-(C<sub>4</sub>-C<sub>14</sub>) arilo (por ejemplo, -C(O)CH<sub>2</sub>-fenilo o -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-fenilo), -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos (heteroarilo de 5- a 14- miembros) (por ejemplo, -C(O)CH<sub>2</sub>-piridinilo, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piridinilo, -C(O)CH<sub>2</sub>-pirimidinilo, o -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-pirimidinilo), o -C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alquilenos (cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros) (por ejemplo, -C(O)CH<sub>2</sub>-piperidinilo, -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperidinilo, o -C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-piperidinilo).
- 30
- 35
- 40
- 45

En otra realización, L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>- o NR<sup>9</sup> donde R<sup>9</sup> es H, metilo, o etilo. En otra realización, L<sup>2</sup> es -CH<sub>2</sub>- o -NH-. En otra realización, L<sup>2</sup> es -NH-.

En aún otra realización, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) donde  $L^1$  es  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ , o un enlace; y  $L^2$  es  $-CH_2-$  o  $NH$ .

En una realización,  $R^2$  es un  $(C_6- C_{14})$  arilo (por ejemplo, fenilo o naftilo), heteroarilo de 5- a 14- miembros (por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo, o piridazinilo), cicloheteroalquilo de 3- a 8- miembros (por ejemplo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tetrahidrofuranilo) o  $(C_3- C_{14})$  cicloalquilo (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o un ciclohexilo parcialmente saturado (ciclohexenilo o ciclohexadienilo)) cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno,  $OH$ ,  $-(C_1- C_6)$  alquilo,  $(C_1- C_3)$  alquilo sustituido con halo (preferiblemente,  $CF_3$ ); o  $CN$ .

En otra realización, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (I) donde  $R^2$  es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, o piridazinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de metilo, dimetilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,  $CF_3$ , o  $CH_2Cl$ . En otra realización,  $R^2$  es fenilo, ciclohexilo, o un ciclohexilo parcialmente saturado, donde  $R^2$  es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de metilo, dimetilo,  $OH$ ,  $F$ ,  $Cl$ , o  $Br$ . En otra realización,  $R^2$  es fenilo.

En otra realización,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente  $H$ ,  $(C_1- C_6)$  alquilo,  $-(C_1- C_6)$  alquilen-  $(C_6- C_{14})$  arilo (por ejemplo,  $-CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  fenilo, o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$  fenilo),  $-(C_1- C_6)$  alquilen- (heteroarilo de 5- a 14- miembros) (por ejemplo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  piridinilo o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$  pirimidinilo),  $-(C_1- C_6)$  alquilen-  $C(O)NR^{16}R^{17}$  (por ejemplo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)NCH_3CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)NHCH_3$ , o  $-CH_2CH_2CH_2CH_2C(O)NH_2$ ),  $-(C_1- C_6)$  alquilen-  $O-R^{15}$  (por ejemplo,  $-butilo-O-CH_3$  o  $-butilo-O-CH_2CH_3$ ),  $-(C_1- C_6)$  alquilen-  $NR^{13}R^{14}$  (por ejemplo,  $-butilo-N(CH_3)(CH_3)$ ,  $-butilo-NHCH_3$ ,  $-butilo-NH_2$ ,  $-butilo-NH-$  fenilo, o  $-butilo-N(CH_3)(CH_3)$ ),  $-(C_1- C_6)$  alquilen- (cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros) (por ejemplo,  $-butilo-$  piperidinilo), grupo  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $S-(C_6- C_{14})$  arilo,  $-(C_1- C_6)$  alquilen-  $COR^{18}$ ,  $-(C_1- C_6)$  alquilen-  $C(O)O-R^{18}$ ,  $-(C_1- C_6)$  alquilen-  $O-C(O)-R^{20}$ ,  $(C_1- C_3)$  alquilen-  $S-R^{21}$ ,  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $SOR^{22}$ , o  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $SO_2R^3$ .

En una realización preferida,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente  $H$ ,  $(C_1- C_6)$  alquilo (preferiblemente, metilo, etilo, propilo, o butilo),  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $(C_6- C_{14})$  arilo (preferiblemente,  $-CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2-$  fenilo, o  $-CH_2CH_2CH_2-$  fenilo),  $-(C_1- C_3)$  alquilen- (heteroarilo de 5- a 14- miembros) (preferiblemente,  $-CH_2-$  piridinilo,  $-CH_2CH_2-$  piridinilo,  $-CH_2-$  pirimidinilo, o  $-CH_2CH_2-$  pirimidinilo),  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $CONR^{16}R^{17}$  (preferiblemente,  $-CH_2C(O)NCH_3CH_3$ ,  $-CH_2C(O)NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2C(O)NCH_3CH_3$ , o  $-CH_2CH_2C(O)NHCH_3$ ),  $-(C_1- C_3)-O-R^{15}$  (preferiblemente,  $-CH_2-O-CH_3$ ,  $-CH_2-O-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2-O-CH_3$ , o  $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ ),  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $NR^{13}R^{14}$  (preferiblemente,  $-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$ ,  $-CH_2-NHCH_3$ ,  $-CH_2-NH_2$ ,  $-CH_2-NH-$  fenilo,  $-CH_2-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$ ,  $-CH_2CH_2-NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2-NH_2$ , o  $-CH_2CH_2-NH-$  fenilo),  $-(C_1- C_3)$  alquilen- (cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros) (preferiblemente,  $-CH_2-$  piperidinilo,  $-CH_2CH_2-$  piperidinilo, o  $-CH_2CH_2CH_2-$  piperidinilo),  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $S-(C_6- C_{14})$  arilo (preferiblemente,  $-CH_2-S-$  fenilo,  $-CH_2CH_2-S-$  fenilo, o  $-CH_2CH_2CH_2-S-$  fenilo),  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $COR^{18}$  (preferiblemente,  $-CH_2C(O)CH_3$ ,  $-CH_2C(O)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2C(O)CH_3$ , o  $-CH_2CH_2C(O)CH_2CH_3$ ),  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $C(O)O-R^{18}$  (preferiblemente,  $-CH_2C(O)OCH_3$ ,  $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2C(O)OCH_3$ , o  $-CH_2CH_2C(O)OCH_2CH_3$ ),  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $O-C(O)-R^{20}$  (preferiblemente,  $-CH_2-O-C(O)CH_3$ ,  $-CH_2-O-C(O)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2-O-C(O)CH_3$ , o  $-CH_2CH_2-O-C(O)CH_2CH_3$ ),  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $S-R^{21}$  (preferiblemente,  $-CH_2-S-CH_3$ ,  $-CH_2-S-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2-S-CH_3$ , o  $-CH_2CH_2-S-CH_2CH_3$ ),  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $S(O)R^{22}$  (preferiblemente,  $-CH_2S(O)CH_3$ ,  $-CH_2S(O)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2S(O)CH_3$ , o  $-CH_2CH_2S(O)CH_2CH_3$ ), o  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $SO_2R^{23}$  (preferiblemente,  $-CH_2S(O)OCH_3$ ,  $-CH_2S(O)OCH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2S(O)OCH_3$ , o  $-CH_2CH_2S(O)OCH_2CH_3$ ).

En otra realización,  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente  $(C_1- C_6)$  alquilo,  $(C_1- C_3)$  alquilo-  $(C_6- C_{14})$  arilo,  $-(C_1- C_3)$  alquilen- (de 5- a 14- miembros) heteroarilo,  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $C(O)NR^{16}R^{17}$ ,  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $O-R^{15}$ ,  $-(C_1- C_3)$  alquilen-  $NR^{13}R^{14}$ ,  $-(C_1- C_3)$  alquilo- (cicloheteroalquilo de 3- a 4- miembros), o  $-(C_1- C_3)$  alquilo-  $S-(C_6- C_{14})$  arilo.

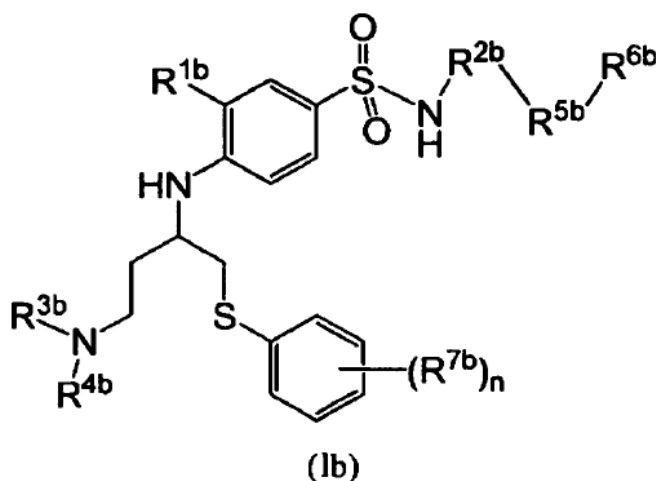
En una realización,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente  $-CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2CH_2-$  fenilo,  $-CH_2-$  piridinilo,  $-CH_2CH_2-$  piridinilo,  $-CH_2-$  pirimidinilo,  $-CH_2CH_2-$  pirimidinilo,  $-CH_2C(O)NCH_3CH_3$ ,  $-CH_2C(O)NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2C(O)NCH_3CH_3$ ,  $-CH_2-O-CH_3$ ,  $-CH_2-O-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2-S-$  fenilo,  $-CH_2CH_2-S-$  fenilo,  $-CH_2CH_2CH_2-S-$  fenilo,  $-CH_2C(O)CH_3$ ,  $-CH_2C(O)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2C(O)CH_3$ ,  $-CH_2-S-CH_3$ ,  $-CH_2-S-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$ ,  $-CH_2-NHCH_3$ ,  $-CH_2-NH_2$ ,  $CH_2-NH-$  fenilo,  $-CH_2-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$ ,  $-CH_2CH_2-NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2-NH_2$ , o  $-CH_2CH_2-NH-$  fenilo.

En aún otra realización  $R^3$  es  $-CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2CH_2-$  fenilo,  $-CH_2-$  piridinilo,  $-CH_2CH_2-$  piridinilo,  $-CH_2-$  pirimidinilo,  $-CH_2CH_2-$  pirimidinilo,  $-CH_2C(O)NCH_3CH_3$ ,  $-CH_2C(O)NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2C(O)NCH_3CH_3$ ,  $-CH_2-O-CH_3$ ,  $-CH_2-O-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2-S-$  fenilo,  $-CH_2CH_2-S-$  fenilo,  $-CH_2CH_2CH_2-S-$  fenilo;

y  $R^4$  es  $-CH_2C(O)CH_3$ ,  $-CH_2C(O)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2C(O)CH_3$ ,  $-CH_2-S-CH_3$ ,  $-CH_2-S-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$ ,  $-CH_2-NHCH_3$ ,  $-CH_2-NH_2$ ,  $CH_2-NH-$  fenilo,  $-CH_2-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$ ,  $-CH_2CH_2-NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2-NH_2$ , o  $-CH_2CH_2-NH-$  fenilo.

- En otra realización,  $R^3$  es  $-CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2CH_2-$  fenilo,  $-CH_2-$  S- fenilo,  $-CH_2CH_2-$  S- fenilo, o  $-CH_2CH_2CH_2-$  S- fenilo. En otra realización,  $R^4$  es  $-CH_2-$  N (CH<sub>3</sub>) (CH<sub>3</sub>),  $-CH_2-$  NHCH<sub>3</sub>,  $-CH_2-$  NH<sub>2</sub>,  $-CH_2-$  NH- fenilo,  $-CH_2-$  CH<sub>2</sub>- N (CH<sub>3</sub>) (CH<sub>3</sub>),  $-CH_2CH_2-$  NHCH<sub>3</sub>,  $-CH_2CH_2-$  NH<sub>2</sub>, o  $-CH_2CH_2-$  NH- fenilo. En otra realización  $R^3$  es  $-CH_2-$  S- fenilo, o  $-CH_2CH_2-$  S- fenilo. En otra realización  $R^4$  es  $-CH_2-$  N (CH<sub>3</sub>) (CH<sub>3</sub>),  $-CH_2-$  NHCH<sub>3</sub>,  $-CH_2-$  NH<sub>2</sub>,  $-CH_2-$  NH- fenilo, o  $-CH_2-$  CH<sub>2</sub>- N (CH<sub>3</sub>) (CH<sub>3</sub>).
- En una realización,  $R^8$  es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo (preferiblemente, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, o hexilo), (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo (preferiblemente, naftilo o fenilo), (C<sub>3</sub>- C<sub>14</sub>) cicloalquilo (preferiblemente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), halógeno, o cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros (preferiblemente, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tetrahidrofuranilo) en el cual cualquier de los grupos hidrocarburo mencionados anteriormente (por ejemplo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, y (C<sub>3</sub>- C<sub>14</sub>) cicloalquilo) es sustituido opcionalmente con halógeno, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo (preferiblemente, metilo, etilo, propilo, o butilo), (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo (preferiblemente, CF<sub>3</sub>), OH, o NR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>.
- En otra realización,  $R^8$  es metilo, etilo, propilo, butilo, naftilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, F, Br, piperidinilo, o piperazinilo, en el cual cualquiera de los grupos hidrocarburos mencionados anteriormente (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, naftilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo) es sustituido con F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, o CF<sub>3</sub>. En otra realización,  $R^8$  es fenilo el cual es no sustituido o sustituido con F, Cl, Br, metilo, etilo, propilo, o CF<sub>3</sub>.
- En una realización,  $R^6$  y  $R^7$  son cada uno independientemente H, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>- (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo (preferiblemente, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, o SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo (preferiblemente, CF<sub>3</sub>), halógeno, (C<sub>3</sub>- C<sub>14</sub>) cicloalquilo (preferiblemente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), o CN. En otra realización, uno de  $R^6$  y  $R^7$  es H, y el otro es seleccionado de NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, Cl, o F. En otra realización, uno de  $R^6$  y  $R^7$  es H, y el otro es seleccionado de NO<sub>2</sub>, o SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. En otra realización, ambos  $R^6$  y  $R^7$  son H.
- En una realización,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ R<sup>46</sup>,  $R^{47}$ ,  $R^{49}$ , y  $R^{50}$  son cada uno independientemente H, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo (preferiblemente, metilo, etilo, propilo or butilo), (C<sub>2</sub>- C<sub>6</sub>) alqueno (preferiblemente, etenilo o propenilo), (C<sub>2</sub>- C<sub>6</sub>) alquino, OH, -C (O)- (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo (preferiblemente, -C (O) metilo, -C (O) etilo, o -C (O) propilo), (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxi (preferiblemente, metoxi, etoxi, o propoxi), halógeno, (C<sub>3</sub>- C<sub>14</sub>) cicloalquilo (preferiblemente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo (preferiblemente, fenilo), cicloheteroalquilo de 4- a 14- miembros (preferiblemente, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, o tetrahidrofuranilo), o heteroarilo de 5- a 14- miembros (preferiblemente, piridinilo, pirimidinilo, o piridazinilo) en donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>2</sub>- C<sub>6</sub>) alqueno, (C<sub>2</sub>- C<sub>6</sub>) alquino, (C<sub>3</sub>- C<sub>14</sub>) cicloalquilo, y (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, y la unidad estructural de (C<sub>1</sub>-4) alquilo de -C (O)- (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo y (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxi es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxi, amino, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilamino, di((C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo) amino o ciano;
- En una realización adicional,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  junto con el N al cual están unidos, forman un grupo cicloheteroalquilo de 4 - a 8- miembros (preferiblemente, piperidinilo o piperazinilo), o un heteroarilo de 5- a 14-miembros (preferiblemente, piridinilo o pirimidinilo) cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido.
- o  $R^{16}$  y  $R^{17}$  junto con el N al cual están unidos, forman un grupo cicloheteroalquilo de 4 - a 8- miembros (preferiblemente, piperidinilo o piperazinilo), o un heteroarilo de 5- a 14-miembros (preferiblemente, piridinilo o pirimidinilo) cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido.
- En una realización  $R^{15}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{44}$ ,  $R^{45}$ ,  $R^{48}$ ,  $R^{51}$ ,  $R^{52}$ ,  $R^{53}$ ,  $R^{55}$ , y  $R^{56}$  son cada uno independientemente- (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alqueno- (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo (preferiblemente,  $-CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2-$  fenilo, o  $-CH_2CH_2CH_2-$  fenilo), o -(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alqueno- (heteroarilo de 5- a 14- miembros), (preferiblemente,  $-CH_2-$  piridinilo,  $-CH_2CH_2-$  piridinilo,  $-CH_2-$  pirimidinilo, o  $-CH_2CH_2-$  pirimidinilo) cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, OH, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo (preferiblemente, metilo, etilo, propilo, o butilo), (C<sub>1</sub>-4) alquilo sustituido con halo (preferiblemente, CF<sub>3</sub>), o CN.
- $R^{21}$  y  $R^{54}$  son cada uno independientemente (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo (preferiblemente, fenilo o naftilo), heteroarilo de 5- a 14- miembros, -(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo- (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo (preferiblemente,  $-CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2-$  fenilo, o  $-CH_2CH_2CH_2-$  fenilo), o (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alqueno- (heteroarilo de 5- a 14- miembros) (preferiblemente,  $-CH_2-$  piridinilo,  $-CH_2CH_2-$  piridinilo,  $-CH_2-$  pirimidinilo, o  $-CH_2CH_2-$  pirimidinilo) cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, OH, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo (preferiblemente, metilo, etilo, o propilo), (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo (preferiblemente, CF<sub>3</sub>), o CN.
- En otra realización, la presente invención incluye compuestos de la fórmula (Ib):





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

$R^{1b}$  es H,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{SO}_2$  ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_6$ ) alquilo, ( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_6$ ) alquilo sustituido con halo, halógeno, un grupo ( $\text{C}_3$ -  $\text{C}_{14}$ ) cicloalquilo, o CN;

- 5  $R^{2b}$  es un radical bicíclico divalente que comprende una estructura cíclica saturada y una estructura cíclica insaturada, en donde dicha estructura cíclica insaturada está unida a NH, y dicha estructura cíclica saturada está unida a  $R^{5b}$ , en donde  $R^{2b}$  es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, OH, alquilo ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ ) alquilo, ( $\text{C}_1$  -  $\text{C}_6$ ) alquilo sustituido con halo, CN o  $\text{NH}_2$ ;

- 10  $R^{3b}$  y  $R^{4b}$  son cada uno independientemente H, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_6$ ) alquilo, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_6$ ) alqueno, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_6$ ) alquino, un grupo ( $\text{C}_6$ -  $\text{C}_{14}$ ) arilo, un grupo heteroarilo de 5- a 14- miembros, un grupo ( $\text{C}_3$ -  $\text{C}_{14}$ ) cicloalquilo, halógeno, o un grupo cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros, cada uno de los cuales, cuando no es H puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de hidroxilo, ciano, nitro, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alqueno, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alquino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alcoxi, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alqueno, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alquino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilcarbonilo, carboxi, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alcoxycarbonilo, amino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilamino, di(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo) amino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilaminocarbonilo, di(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo) aminocarbonilo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilcarbonilamino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilcarbonilo (( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo) amino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilsulfonilamino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquiltio, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilsulfino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilsulfonilo, aminosulfonilo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilaminosulfonilo o di(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilaminosulfonilo), donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alqueno, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alquino, y las unidades estructurales ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alqueno y ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alquino de ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alcoxi, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alqueno, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alquino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilcarbonilo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alcoxycarbonilo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilamino, di(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilaminocarbonilo), di(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo) aminocarbonilo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilcarbonilamino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilcarbonilo(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo) amino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilsulfonilamino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquiltio, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilsulfino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilsulfonilo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilaminosulfonilo y di(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo) aminosulfonilo) es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de, OH o ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alcoxi;

- 25  $R^{5b}$  es un cicloheteroalquilo de 3- a 8- miembros, ( $\text{C}_3$ -  $\text{C}_8$ ) cicloalquilo, o ( $\text{C}_6$ -  $\text{C}_{14}$ ) arilo el cual es no sustituido o sustituido con ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_6$ ) alquilo, halógeno, OH, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_3$ ) alcoxi,  $\text{NH}_2$ , o deuterio;

$R^{6b}$  es  $\text{Lb}$ -  $R^{8b}$ ;

- 30  $R^{7b}$  es hidroxilo, ciano, nitro, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alqueno, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alquino, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alcoxi, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alqueno, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alquino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilcarbonilo, carboxi, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alcoxycarbonilo, amino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilamino, di (( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilamino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilaminocarbonilo, di(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo) aminocarbonilo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilcarbonilamino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilcarbonil(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo)amino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilsulfonilamino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquiltio, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilsulfino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilsulfonilo, aminosulfonilo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilaminosulfonilo o di(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo) aminosulfonilo, donde cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados (por ejemplo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alqueno, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alquino, y las unidades estructurales ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alqueno y ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alquino de ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alcoxi, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alqueno, ( $\text{C}_2$ -  $\text{C}_8$ ) alquino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilcarbonilo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alcoxycarbonilo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilamino, di(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilamino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilaminocarbonilo, di(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo) aminocarbonilo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilcarbonilamino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilcarbonil(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo)amino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilsulfonilamino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquiltio, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilsulfino, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilsulfonilo, ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilaminosulfonilo y di(( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alquilo) aminosulfonilo) es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, OH o ( $\text{C}_1$ -  $\text{C}_8$ ) alcoxi;

Lb es -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquileo-, -(C<sub>2</sub>- C<sub>4</sub>) alqueniileo-, -C (O)-, -C (O) O-, - C (O) N (H) -, - (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilo C (O) -, - (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilo- C (O) O-, o un enlace, en donde Lb es no sustituido o sustituido por un (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>) alquilo sustituido con halo, o (C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub>) cicloalquilo;

- 5 R<sup>8b</sup> es (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, un heteroarilo de 5- a 14- miembros, un cicloheteroarilo de 3- a 8- miembros, o un (C<sub>3</sub>- C<sub>14</sub>) cicloalquilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno seleccionado independientemente de halógeno, OH, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo, o CN; y

n es 0, 1, 2, 3, o 4.

- 10 En una realización, la presente invención incluye además compuestos de fórmula (Ib) donde R<sup>2b</sup> se define como A en la fórmula I. En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (Ib) en donde n es 0, 1, o 2. En otra realización, n es 0.

- 15 En otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula (Ib) donde R<sup>3b</sup> y R<sup>4b</sup> son cada uno independientemente H, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo (preferiblemente, metilo, etilo o propilo), (C<sub>2</sub>- C<sub>6</sub>) alqueniilo, (C<sub>2</sub>- C<sub>6</sub>) alquiniilo, (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo (preferiblemente, fenilo), un grupo heteroarilo de 5- a 14- miembros (preferiblemente, piridinilo o pirimidinilo), (C<sub>3</sub>- C<sub>14</sub>) cicloalquilo (preferiblemente, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo), o halógeno (preferiblemente, F, Cl, o Br) .

Compuestos de interés particular incluyen:

- 20 (R)- N- (7- (1- ((2- (4- clorofenil)- 5, 5- dimetilciclohex- 1- enil) metil)piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- nitrobenenosulfonamida; N- (7- ((2S)- 1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metil)- 2- metilpiperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- ((R)- 4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometil- sulfonil)bencenosulfonamida;

(R)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- N- (7- (1- ((4'- fluorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;

(R)- N- (7- (1- ((4'- bromobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;

- 25 (R)- N- (7- (1- ((2- (4- clorofenil)- 5, 5- dimetilciclohex- 1- enil) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;

(R)- N- (7- (1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;

- 30 (R)- N- (7- (1- ((2- (4- clorofenil)- 4, 4- dimetilciclohex- 1- enil) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- morfolino- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;

(R)- N- (7- (1- ((2- (4- clorofenil)- 4, 4- dimetilciclohex- 1- enil) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;

(R)- N- (7- (1- ((4'- cloro- 5- fluorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;

- 35 (R)- N- (7- (1- ((4'- cloro- 4- fluorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;

(R)- N- (7- (1- ((4'- cloro- 3- fluorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;

- 40 N- {7- [1- (4'- Cloro- bifetil- 2- ilmetil)- piperidin- 4- il]- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- [(R)- 3- (4- etil- piperazin- 1- il)- 1- fenilsulfanilmetil- propilamino]- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida;

N- {7- [1- (4'- Cloro- bifetil- 2- ilmetil)- piperidin- 4- il]- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- [(R)- 1- (3- cloro- fenilsulfanilmetil)- 3- dimetilamino- propilamino]- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida;

- 45 (R)- N- (7- (1- ((2- (4- clorofenil)- 4, 4- dimetilciclohex- 1- enil) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (1- (2- clorofeniltio)- 4- (dimetilamino) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;

(R)- N- (7- (1- ((4'- cloro- 4- metoxibifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;

- (R)- N- (7- (1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metilo) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (1- (2, 6- diclorofeniltio)- 4- (dimetilamino) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- N- {7- [1- (4'- Cloro- bifenil- 2- ilmetil)- piperidin- 4- il]- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- [(R)- 1- (3, 4- dicloro- fenilsulfanilmetil)- 3- dimetilamino- propilamino]- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida;
- 5 (R)- N- (7- (1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metilo) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (1- (2- clorofeniltio)- 4- (dimetilamino) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- N- {7- [1- (4'- Cloro- bifenil- 2- ilmetil)- piperidin- 4- il]- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- pirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- [(R)- 3- dimetilamino- 1- (2- fluoro- fenilsulfanilmetil)- propilamino]- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida;
- 10 N- {(R)- 7- [1- (4'- Cloro- bifenil- 2- ilmetil)- piperidin- 4- il]- 6- metil- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- pirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- ((R)- 3- dimetilamino- 1- fenilsulfanilmetil- propilamino)- 3- trifluorometanosulfonilbencenosulfonamida;
- (R)- N- (2- cloro- 7- (1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metilo) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- N- (7- (1- (1- (4'- clorobifenil- 2- il) etil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)-4- ((R)- 4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- 15 (R)- N- (7- (1- ((2- (4- clorofenil)- 4, 4- dimetilciclohex- 1- enil) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (1- (2- fluorofeniltio)- 4- (4- metilpiperazin- 1- il) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- (R)- N- (7- (1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (1- (2- fluorofeniltio)- 4- (4- metilpiperazin- 1- il) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- 20 N- (7- (1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metil)- 3- fluoropiperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- ((R)- 4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- (R)- N- (7- (1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 2- (trifluorometil)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- 25 N- (7- (1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metil)- 3- fluoropiperidin- 4- il)- 2- (trifluorometil)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- ((R)- 4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- (R)- N- (7- (1- ((2- (4- clorofenil)- 5, 5- dimetilciclohex- 1- enil) metil) piperidin- 4- il)- 2- (trifluorometil)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil)- bencenosulfonamida;
- 30 (R)- N- (7- (1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 2- (trifluorometil)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- nitrobencenosulfonamida;
- (R)- N- (7- (1- ((4'- cloro- 4- fluorobifenil- 2- il) metil)- 4- deuteropiperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- 35 N- (7- (1- ((S)- 1- (4'- clorobifenil- 2- il) etil) 4- deuteropiperidin- 4- il)- 2- (trifluorometil)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- ((R)- 1- (2- fluorofeniltio)- 4- (4- metilpiperazin- 1- il) butan- 2- ilamino)-3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- N- (7- {1- [2- (4- Cloro- fenil)- 4, 4- dimetil- ciclohex- 1- enilmetil]- 4- deuterio- piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- pirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- [(R)- 3- (isopropil- metil- amino)- 1- fenilsulfanilmetil- propilamino]- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida;
- 40 (R)- N- (7- (1- ((2- (4- clorofenil)- 4, 4- dimetilciclohex- 1- enil) metil)- 4- deuteropiperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (1- (2- fluorofeniltio)- 4- (4- metilpiperazin- 1- il) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- (R)- N- (7- (1- ((2- (4- clorofenil)- 4, 4- dimetilciclohex- 1- enil) metil)- 4- deuteropiperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (1- (feniltio)- 4- (pirrolidin- 1- il) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- 45 N- (7- {1- [(R)- 1- (4'- Cloro- bifenil- 2- il)- etil]- 4- deuteropiperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- pirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- ((R)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetil- propilamino)- 3- trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida;

- (R)- N- (7- (1- ((4'- cloro- 4- fluorobifenil- 2- il) metil)- 4- deuteropiperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (1- (2- fluorofeniltio)- 4- (4- metilpiperazin- 1- il) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil)- bencenosulfonamida;
- 5 (R)- N- (7- (1- ((4'- cloro- 4- fluorobifenil- 2- il) metil)- 4- deuteropiperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (4- etilpiperazin- 1- il)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- (R)- N- (7- (1- ((2- (4- clorofenil)- 4, 4- dimetilciclohex- 1- enil) metil)- 4- deuteropiperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- morfolino- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- 10 N- {6- [1- (4'- Cloro- bifenil- 2- ilmetil)- piperidin- 4- il]- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- 4H- 1, 2, 3a, 6- tetraaza- azulen- 3- il)- 4- ((R)- 3- dimetilamino- 1- fenil- sulfanilmetil- propilamino)- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida;
- N- {7- [1- (3'- Cloro- bifenil- 2- ilmetil)- piperidin- 4- il]- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- pirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- ((R)- 3- dimetilamino- 1- fenilsulfanilmetil- propilamino)- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida;
- 15 N- (7- (1- ((2'- clorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- ((R)- 4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida; y
- (R)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- N- (7- (1- ((4'- (trifluorometil) bifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- Más particularmente, compuestos tales como:
- 20 N- (7- ((2S)- 1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metil)- 2- metilpiperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- ((R)- 4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometil- sulfonil) bencenosulfonamida;
- (R)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- N- (7- (1- ((4'- fluorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- 25 (R)- N- (7- (1- ((4'- bromobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- (R)- N- (7- (1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- (R)- N- (7- (1- ((2- (4- clorofenil)- 4, 4- dimetilciclohex- 1- enil) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- 30 (R)- N- (7- (1- ((4'- cloro- 4- fluorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- N- {7- [1- (4'- Cloro- bifenil- 2- ilmetil)- piperidin- 4- il]- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- pirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- ((R)- 3- dimetilamino- 1- (2- fluoro- fenilsulfanilmetil)- propilamino]- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida;
- 35 (R)- N- (7- (1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (1- (2- fluorofeniltio)- 4- (4- metilpiperazin- 1- il) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- N- (7- (1- (1- (4'- clorobifenil- 2- il) etil) piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- ((R)- 4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- (R)- N- (7- (1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metil) piperidin- 4- il)- 2- (trifluorometil)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- nitrobencenosulfonamida;
- 40 (R)- N- (7- (1- ((4'- cloro- 4- fluorobifenil- 2- il) metil)- 4- deuteropiperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (4- (dimetilamino)- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;
- (R)- N- (7- (1- ((2- (4- clorofenil)- 4, 4- dimetilciclohex- 1- enil) metil)- 4- deuteropiperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 4- (1- (2- fluorofeniltio)- 4- (4- metilpiperazin- 1- il) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida;

(R)- N- (7- (1- ((2- (4- clorofenil)- 4, 4- dimetilciclohex- 1- enil) metil)- 4- deuteropiperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4] pirimidin- 4- il)- 4- (1- (feniltio)- 4- (pirrolidin- 1- il) butan- 2- ilamino)- 3- (trifluorometilsulfonyl) bencenosulfonamida;

5 y N- {6- [1- (4'- Cloro- bifenil- 2- ilmetil)- piperidin- 4- il]- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- 4H- 1, 2, 3a, 6- tetraaza-azulen- 3- il)- 4- ((R)- 3- dimetilamino- 1- fenil- sulfanilmetil- propilamino y3- trifluorometanosulfonyl- bencenosulfonamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otro aspecto de la presente invención se provee una composición farmacéutica la cual comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica comprende opcionalmente al menos un agente farmacéutico adicional (agentes farmacéuticos adecuados se describen aquí a continuación).

En aún otro aspecto de la presente invención, se provee un compuesto para uso en la inhibición de la actividad de Bcl-2 que comprende la etapa de administrar a un sujeto en necesidad del mismo (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o de la presente invención, o (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Aún más, la presente invención incluye un compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa que comprende la etapa de administrar a un sujeto en necesidad del mismo (i) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención, o (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención, y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 Alternativamente, el compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa o la inhibición de la actividad de Bcl-2 se puede incluir en una terapia de combinación la cual comprende la etapa (s) de la administración

(i) una primera composición que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; y

25 (ii) una segunda composición que comprende al menos un agente farmacéutico adicional y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable;

en donde dicho al menos un agente farmacéutico adicional es un agente anticáncer, agente de quimioterapia, o compuesto antiproliferativo.

La primera composición y la segunda composición se pueden administrar simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden.

30 También se incluye aquí es la administración de un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la presente invención para uso en terapia.

Preferiblemente, la enfermedad, trastorno, o síndrome es hiperproliferativa en un sujeto, en donde dicho sujeto es un animal, incluyendo humanos, y se selecciona de entre el grupo que consiste en cáncer e inflamación.

35 La presente invención incluye además una composición farmacéutica que comprende (i) un compuesto de la presente invención, y (ii) un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Aún más, la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención en combinación con un segundo agente activo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

#### Definiciones

40 Tal como se usa aquí, "alquilo" se refiere a un hidrocarburo de cadena recta o ramificada ( $C_nH_{2n+1}$ ). Las unidades estructurales alquilo que tienen de 1 a 5 carbonos se denominan como "alquilo inferior" y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n- propilo, isopropilo, n- butilo, sec- butilo, t- butilo, isobutilo, n- pentilo, iso- pentilo, y neopentilo). El término "alquilenos" se refiere a una unidad estructural alquilo donde la unidad estructural contiene dos sitios de enlace. El grupo alquilenos puede ser lineal (por ejemplo,  $-(CH_2)-$ ,  $-(CH_2)_2-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ , etc.) o ramificado (por ejemplo,  $-CH(CH_3)-$ ,  $-C(CH_3)_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-C(CH_3)_2-CH_2-$ , etc.). Unidades

45 estructurales alquilenos adecuadas son las mismas que las descritos anteriormente para alquilo excepto con dos sitios de enlace en lugar de sólo uno.

"Alquilo sustituido con halo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con grupos halógeno, por ejemplo grupos fluoro. Por ejemplo, donde el sustituyente es fluoro, grupos haloalquilo comunes son grupos trifluoroalquilo, 2, 2, 2- trifluoroetilo o 2, 2, 2, 1, 1- pentafluoroetilo. Generalmente, un ( $C_1 - C_6$ ) alquilo sustituido con halo es sustituido con hasta siete átomos de halógeno, los cuales pueden ser el mismo o diferentes. Un perhalo alquilo se refiere a un

50

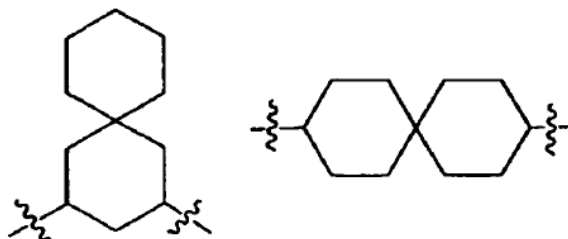
grupo alquilo donde cada uno de los átomos de hidrógeno es reemplazado con un halógeno (por ejemplo, trifluorometilo).

El término "alquenilo" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Por ejemplo, vinilo, prop-1- enilo, prop-2- enilo, 2- metilprop-2- enilo, 3- metilbut-2- enilo, y similares. El término "alquenileno" se refiere a una unidad estructural alquenilo que contiene dos sitios de enlace. Por ejemplo,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ . Unidades estructurales alquenileno adecuadas son las mismas que las descritas anteriormente para alquenilo excepto con dos sitios de enlace en lugar de sólo uno.

El término "alquinilo" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término " $\text{C}_2\text{-C}_6$ -alquinilo" se refiere a un grupo monovalente derivado de un hidrocarburo que tiene de dos a seis átomos de carbono y que comprende al menos un triple enlace carbono-carbono.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo en el cual un grupo alquilo está unido al oxígeno, en donde alquilo es como se define previamente.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico, monocíclico, bicíclico, o en espiral, saturado total o parcialmente. El cicloalquilo puede estar unido usando cualquiera de los miembros del anillo. Grupos cicloalquilo adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo. Un anillo monocíclico saturado parcialmente incluye unidades estructurales tales como ciclohexenilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, etc. El término "cicloalquileno" se refiere a un anillo(s) carbocíclico totalmente saturado que tiene dos puntos de unión. El anillo carbocíclico puede ser un anillo sencillo, un anillo bicíclico, o un anillo en espiral donde los dos sitios de enlace en el anillo bicíclico y el anillo en espiral puede estar en el mismo anillo o anillos diferentes. Véase, por ejemplo, la ilustración de abajo



Mismo anillo

Anillo diferente

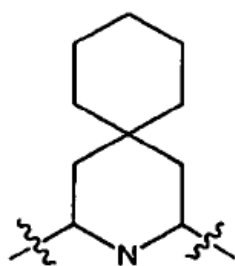
El término "arilo" se refiere a unidades estructurales aromáticas que tienen un sistema de anillo sencillo (por ejemplo, fenilo) o fusionado (por ejemplo, naftaleno, antraceno, fenantreno, etc.). Un grupo arilo típico es un anillo (s) carbocíclico aromático de 6- a 14- miembros. Un sistema de anillo aromático fusionado puede incluir también un fenilo fusionado a un cicloalquilo parcialmente o totalmente saturado. Por ejemplo 2, 3- dihidroindenilo, 1, 2, 3, 4- tetrahydronaftalenilo, 1, 2- dihydronaftalenilo, 2, 3- dihydronaftalenilo, 9, 10- dihidroantracenilo, fluorenilo, y similares.

El término "arileno" se refiere a una unidad aromática carbocíclica que tiene dos sitios de enlace. Arilenos adecuados incluyen aquellos grupos descritos anteriormente para una unidad estructural arilo, excepto con dos sitios de enlace en lugar de uno. Por ejemplo, 1, 2- fenileno, 1, 3- fenileno, 1, 4- fenileno, 1, 3- naftileno, 1, 4- naftileno, 1, 5- naftileno, 1, 6- naftileno, 1, 7- naftileno, 2, 3- naftileno, 2, 4- naftileno, 2, 5- naftileno, 2, 6- naftileno, 2, 7- naftileno, 3, 4- naftileno, 3, 5- naftileno, 3, 6- naftileno, 3, 7- naftileno, etc. Los dos sitios de enlace en el sistema de arileno fusionado pueden estar en el mismo anillo o anillos diferentes.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo anular monocíclico o fusionado, en donde el anillo monocíclico y al menos uno de los anillos bicíclico fusionados es un anillo aromático que comprende o bien (a) de 1 a 4 átomos de nitrógeno, (b) un átomo de oxígeno o un átomo de azufre o (c) 1 átomo de oxígeno o 1 átomo de azufre y 1 o 2 átomos de nitrógeno, y el anillo fusionado puede ser un grupo arilo, otro heteroarilo, un cicloalquilo saturado o parcialmente insaturado, o un heterociclo saturado o parcialmente insaturado. El heteroarilo puede incluir opcionalmente de uno a tres miembros del anillo seleccionado del grupo que consiste de O, S o N. El heteroarilo puede estar unido utilizando cualquiera de los miembros del anillo. Los grupos heteroarilo monocíclico adecuados incluyen piridilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo y tetrazolilo. Los grupos heteroarilo fusionados adecuados incluyen indolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo indazolilo, indolinilo, isoindolilo, indoliznilo, benzamidazolilo, y quinolinilo. El término "heteroarileno" se refiere a un sistema de anillo heteroarilo monocíclico birradical o fusionado en donde el anillo (s)

tiene dos puntos de unión los cuales pueden estar en el mismo anillo o en anillos diferentes en el caso de un sistema de anillo fusionado.

- El término "Cicloheteroalquilo" o "heterociclo" se refiere a un anillo (s) no aromático que son ya sea parcial o completamente saturado y puede existir como un anillo sencillo, anillo bicíclico o un anillo en espiral que comprende uno o dos miembros de anillo seleccionados del grupo que consiste de N ( $R^{27}$ ), O o S ( $O_r$ ). El cicloheteroalquilo puede incluir opcionalmente de uno a tres de los miembros de anillo seleccionados cada uno independientemente de C (=O), N ( $R^{28}$ ) q, O o S ( $O_r$ ), donde  $R^{27}$  o  $R^{28}$  es H o ( $C_1$ -  $C_6$ ) alquilo, q es 0- 1 y r es 0- 2. El cicloheteroalquilo puede estar unido mediante cualquiera de los miembros del anillo. Grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen [1, 3] dioxolano, [1, 4] dioxano, oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidinilo, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepinilo, oxapinilo, oxazepinilo y diazepinilo. El término "cicloheteroalquilenos" se refiere a un heterociclo birradical que tiene dos puntos de unión. El anillo heterocicleno puede ser un anillo sencillo, un anillo bicíclico, o un anillo en espiral donde los dos sitios de enlace en el anillo bicíclico y el anillo en espiral puede estar en el mismo anillo o anillos diferentes. Véase, por ejemplo, la siguiente ilustración.



**Mismo anillo**



**Anillo diferente**

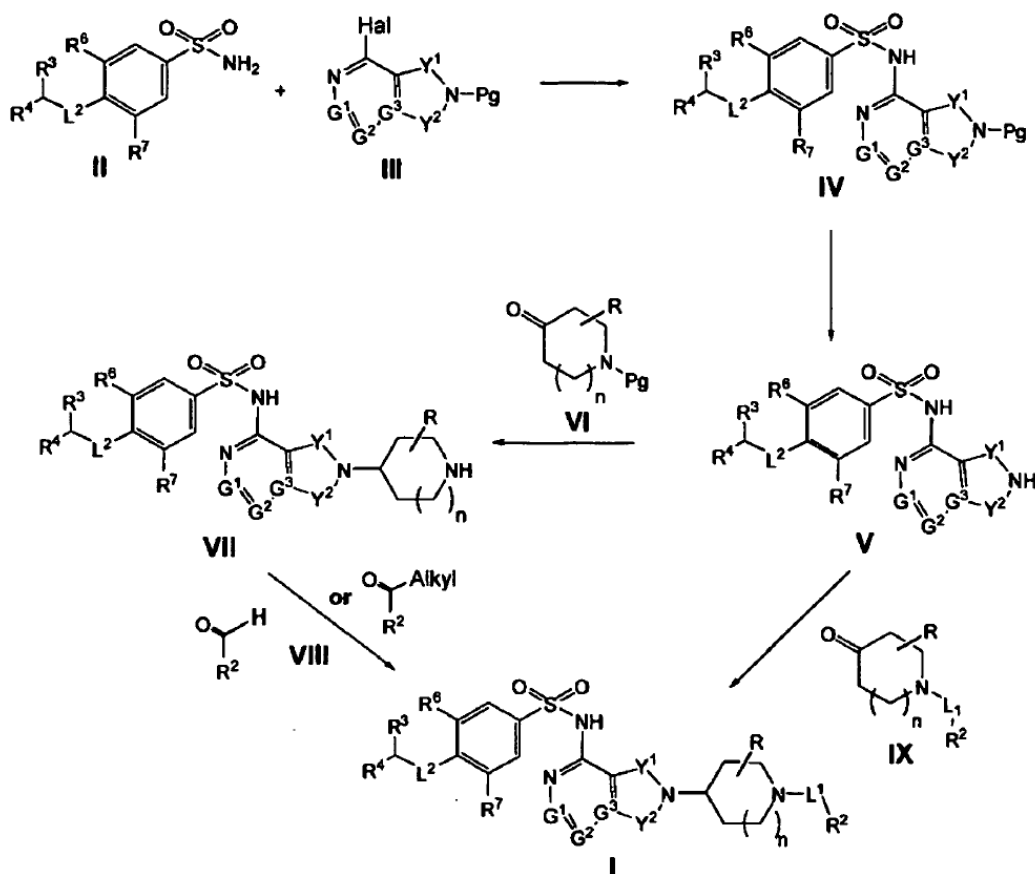
- "Halógeno" o "halo" pueden ser flúor, cloro, bromo o yodo.
- Debe entenderse que la terminología C (O) se refiere a un grupo -C= O, ya sea cetona, aldehído o ácido o derivado de ácido. Del mismo modo, S (O) se refiere a un grupo -S=O.
- La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, condición, o trastorno particular, (ii) atenúa, mejora, o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición, o trastorno particular, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, condición, o trastorno particular descrito aquí.
- El término "animal" se refiere a los humanos (masculino o femenino), los animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos y caballos), animales fuente de alimentos, animales de zoológico, animales marinos, aves y otras especies animales similares. "Animales comestibles" se refiere a animales fuente de alimentos, tales como vacas, cerdos, ovejas y aves de corral. Un animal de preferido es humano.
- La frase "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que está siendo tratado con la misma.
- Los términos "que trata", "tratar" o "tratamiento" abarca los dos preventivos, es decir, el tratamiento profiláctico y tratamiento paliativo.
- El término "compuestos de la presente invención" (a menos que específicamente se identifiquen de otro modo) se refieren a compuestos de Fórmula (I) y (Ib), y sales de los mismos, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo sustituciones de deuterio), así como unidades estructurales inherentemente formadas (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos). Para los propósitos de esta invención, hidratos y solvatos se consideran composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención y un excipiente (por ejemplo, agua o un solvente).
- Descripción detallada
- Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse por rutas sintéticas que incluyen procesos análogos a aquellos conocidos en las técnicas químicas, particularmente a la luz de la descripción contenida aquí. Los materiales de partida están generalmente disponibles de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, Wis.) o se preparan fácilmente usando métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica (por

ejemplo, preparado por los métodos descritos generalmente en Louis F. Fieser and Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-19, Wiley, New York (1967-1999 ed.) o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también disponibles a través de la base de datos en línea Beilstein)).

5 Para fines ilustrativos, los esquemas de reacción descritos a continuación proveen rutas potenciales para sintetizar los compuestos de la presente invención así como intermediarios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Aquellos expertos en la técnica apreciarán que otras rutas sintéticas pueden ser utilizadas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales de partida y reactivos específicos se representan en los esquemas y discuten a continuación, otros  
10 materiales de partida y reactivos pueden ser fácilmente sustituidos para proveer una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados por los métodos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta divulgación usando la química convencional bien conocida por aquellos expertos en la técnica.

15 En la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesaria la protección de funcionalidad remota (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los intermediarios. La necesidad de tal protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Grupos protectores de amino adecuados (NH-Pg) incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección se determina fácilmente por un experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W.  
20 Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991.

El Esquema 1 a continuación ilustra cómo se pueden hacer compuestos de Fórmula (I) o (Ib). Aquellos expertos en la técnica sabrán cómo modificar las condiciones y/o materiales de partida para hacer otros derivados útiles.



Esquema 1

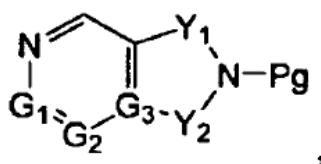
25 Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar ejecutando primero un acoplamiento cruzado de sulfonamidas catalizado por metal de Tipo II con haluros de heteroarilo de Tipo III (Hal es típicamente Cl o Br y Pg es un grupo



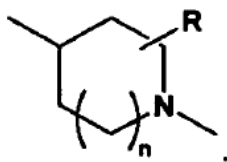
protector) para permitir sulfonamidas heteroarilo de Tipo IV. Por ejemplo, el acoplamiento cruzado puede llevarse a cabo utilizando tris (dibencilidenacetona) dipaladio (O) (también referido como Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub>), 2- (2- díciclohexilfosfanilfenil)- N, N-dimetilanilina (también conocido como DavePhos), carbonato de cesio en dioxano a temperaturas elevadas (por ejemplo, alrededor de 180°C). Alternativamente, el acoplamiento cruzado puede llevarse a cabo utilizando yoduro de cobre, carbonato de cesio, y N, N-dimetilciclohexano-1, 2- diamina en tolueno a aproximadamente 90°C.

El grupo de protección de nitrógeno puede entonces ser removido utilizando condiciones apropiadas para el grupo protector particular utilizado para producir los intermedios de Tipo V. Los intermedios de Tipo V a continuación, se pueden someter a aminación reductiva, ya sea con cetonas de tipo VI, para proporcionar, después de la eliminación del grupo protector, los intermedios de Tipo VII, o con cetonas de Tipo IX, para proporcionar compuestos de Fórmula I. Una segunda aminación reductiva de aminas de Tipo VII con compuestos de carbonilo de Tipo VIII también proporciona compuestos de la Fórmula I. Por ejemplo, la aminación reductiva puede llevarse a cabo utilizando cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio utilizando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica.

Se reconoce que con el fin de ilustrar el esquema general, una variable como se describe en las reivindicaciones se muestra como:



y R<sup>1</sup> variable como se describe en las reivindicaciones se muestra como



Los compuestos se pueden aislar y usar como el compuesto *per se* o como su sal. Tal como se utiliza aquí, los términos "sal" o "sales" se refiere a una sal de adición de ácido o de adición de base de un compuesto de la invención. En particular, "Sales" incluye "sales farmacéuticamente aceptables". El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y, los cuales típicamente no son biológicamente o de otra manera indeseables. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos aminos y/o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, canforsulfonato, cloruro/clorhidrato, clorteofilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno, fosfato/dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato.

Los ácidos inorgánicos de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares.

Los ácidos orgánicos de los cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, metanosulfónico ácido, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares. Sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas.

Las bases inorgánicas de las cuales pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sales de amonio y metales de las columnas I a XII de la tabla periódica. En ciertas realizaciones, las sales se derivan de sodio, potasio, amonio, calcio, magnesio, hierro, plata, zinc, y cobre; sales particularmente adecuadas incluyen sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

Las bases orgánicas de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias, y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico, y similares. Ciertas aminas orgánicas incluyen isopropilamina, benzatina, colinato, dietanolamina, dietilamina, lisina, meglumina, piperazina y trometamina.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir de un compuesto de origen, una unidad estructural básica o ácida, por métodos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base apropiada (tales como Na, Ca, Mg, o hidróxido de potasio, carbonato, bicarbonato o similares), o haciendo reaccionar formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del  
10 ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general, es deseable el uso de medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo, siempre que sea posible. Listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley- VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

La presente invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la invención, es decir, compuestos de fórmula (I) y (Ib), en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa usualmente encontrado en la naturaleza.

20 Los ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tal como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tales como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tales como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ .

25 Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) y (Ib), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en los estudios de fármacos y/o distribución de los tejidos sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, el incremento in vivo de la vida media o requerimientos de dosificación reducidos, y por lo tanto pueden preferirse en algunas circunstancias.

30 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) y (Ib) se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes utilizando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

Se reconocerá por aquellos expertos en la técnica que los compuestos de la presente invención pueden contener centros quirales y como tales pueden existir en diferentes formas isoméricas. Tal como se utiliza aquí, el término "isómeros" se refiere a diferentes compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También como se utiliza aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereo isoméricas las cuales pueden existir para un compuesto dado de la presente invención e incluye los isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto.

45 "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla 1:1 a partir de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando sea apropiado.

"Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares el uno del otro. La estereoquímica absoluta se especifica según el sistema Cahn- Ingold- Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede estar especificada por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo en la dirección (dextro o levorrotatoria) los cuales hacen rotar la luz polarizada plana a la longitud de onda de la línea D del sodio. Algunos de los compuestos descritos aquí contienen uno o más centros asimétricos o ejes y pueden por lo tanto dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R) - o (S) -.

A menos que se especifique lo contrario, los compuestos de la presente invención pretenden incluir todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Isómeros ópticamente activos (*R*)- y (*S*)- se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración *E* o *Z*. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración *cis*- o *trans*-. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

Los compuestos de la invención que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores para enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar co-cristales con formadores de co-cristal adecuados. Estos co-cristales se pueden preparar a partir de compuestos de la presente invención por procedimientos de formación de co-cristal conocidos. Tales procedimientos incluyen la molienda, calentamiento, co-sublimación, co-fusión, o poner en contacto en compuestos de solución de la presente invención con el formador de co-cristal bajo condiciones de cristalización y aislar co-cristales formados de este modo. Formadores de co-cristal adecuados incluyen aquellos descritos en WO 2004/078163. Por lo tanto la invención provee además co-cristales que comprenden un compuesto de la presente invención.

Un compuesto de la fórmula (I) o (Ib) también puede usarse ventajosamente en combinación con otros compuestos antiproliferativo. Tales compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a inhibidores de la aromatasas; antiestrógenos; inhibidores de la topoisomerasa 1; inhibidores de la topoisomerasa 11; compuestos activos de microtúbulos; compuestos de alquilación; inhibidores de la histona desacetilasa, compuestos los cuales inducen procesos de diferenciación celular; inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores de MMP; inhibidores de mTOR, antimetabolitos antineoplásicos; compuestos de platino; compuestos dirigidos/que disminuyen la actividad de una proteína o lípido quinasa y otros compuestos anti-angiogénicos; compuestos cuyo objetivo, es reducir o inhibir la actividad de una proteína o fosfatasa de lípidos; agonistas de gonadotropina; antiandrógenos; inhibidores de aminopeptidasa metionina; bifosfonatos; modificadores de la respuesta biológica; anticuerpos antiproliferativos; inhibidores de heparanasa; inhibidores de isoformas oncogénicas Ras; inhibidores de la telomerasa; inhibidores de el proteasoma; compuestos utilizados en el tratamiento de enfermedades malignas hematológicas; compuestos cuyo objetivo, es reducir o inhibir la actividad de los inhibidores de Flt- 3, Hsp90, inhibidores de la proteína de huso de quinesina, inhibidores de P13K, inhibidores de RAF, enzimas EDG, compuestos antileucémicos, inhibidores de la ribonucleótido reductasa, inhibidores de la descarboxilasa S-adenosilmetionina, anticuerpos antiproliferativos u otros compuestos quimioterapéuticos. Adicional, alternativamente o además de que se pueden usar en combinación con otros enfoques de tratamiento del tumor, incluyendo la cirugía, la radiación ionizante, terapia fotodinámica, implantes, por ejemplo con corticosteroides, hormonas, o pueden usarse como radiosensibilizadores. También, en el tratamiento anti-inflamatoria y/o antiproliferativo, se incluye combinación con fármacos anti-inflamatorios. La combinación también es posible con sustancias fármacos antihistamínicos, fármacos broncodilatadores, NSAID o antagonistas de receptores de quimioquinas. Más particularmente, algunos agentes terapéuticos con los cuales un compuesto de la fórmula (I) o (Ib) se pueden usar incluyen doxorrubicina, docetaxel, 5FU, Camptotecina, Erlotinib, Paclitaxel, Carboplatino, Etopósido, y Gemcitabina.

Los compuestos de la presente invención son útiles como ambos tratamientos profilácticos y terapéuticos para enfermedades o condiciones relacionadas con la hiperactividad de Bcl-2. Por lo tanto, como un aspecto adicional, la invención se relaciona con un método para tratar una enfermedad o condición relacionada con la hiperactividad de Bcl-2, o una enfermedad o condición modulada por la Bcl-2, que comprende la administración de una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto de fórmula (I) o (Ib) una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Como un aspecto adicional, la invención se relaciona con un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, tales como cáncer, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Ejemplos de cánceres incluyen pero no se limitan a: cáncer de seno, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cáncer pancreático, o cáncer de próstata, leucemia linfocítica crónica, linfomas difusos de células B grandes, linfomas foliculares, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, enfermedades malignas linfoides de origen en células T o células B, cánceres de pulmón, tales como cáncer de células pequeñas de pulmón y el cáncer de pulmón de células no pequeñas, melanoma u otros cánceres de piel, mieloma múltiple, cáncer de ovario, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal, y duodenal), cáncer de la vejiga, cáncer de útero, cáncer cervical, sarcoma de origen de tejidos blandos, cáncer de riñón, tumores cerebrales, cáncer hepatocelular, cáncer de cabeza y cuello, cáncer cervical, fibrosarcoma, y otros cánceres.

La presente invención se ejemplifica además, pero no se limita, por los siguientes ejemplos representativos, los cuales están destinados a ilustrar la invención y no se deben interpretar como limitaciones de la misma.

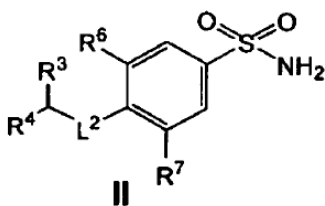
## EJEMPLOS

La estructura de los productos finales descritos aquí puede ser confirmada por métodos analíticos estándar, por ejemplo, métodos espectrométricos y espectroscópicos (por ejemplo, MS, NMR, HPLC). Los tiempos de retención provistos en los ejemplos siguientes se observaron en un Sistema de HPLC Agilent 1100; columna C18 Inertsil ODS3 100 x 3mm; rata de flujo de 1.0 mL/minuto; gradiente de 5-95% de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al

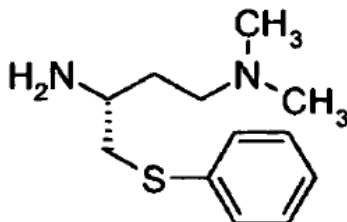
0.1%. Los compuestos se purifican por métodos estándar, por ejemplo, cristalización, cromatografía instantánea o HPLC en fase reversa.

Las siguientes abreviaturas tienen el significado correspondiente en los Ejemplos a continuación.

- aq. Acuosa
- 5 DCE 1, 2- Dicloroetano
- DIPEA Diisopropiletilamina
- DMA Dimetilacetamida
- DME 1, 2- Dimetoxietano
- DMF Dimetilformamida
- 10 eq. equivalentes
- HPLC Cromatografía líquida de alto rendimiento
- HR- MS Espectrometría de masas de alta resolución
- MS Espectrometría de masas
- NMR Resonancia magnética nuclear
- 15 sat. saturado
- SPE Extracción en fase sólida
- TOF Espectrometría de masas de tiempo de vuelo
- Preparación de intermedios clave
- Síntesis de compuestos intermedios de Tipo II:

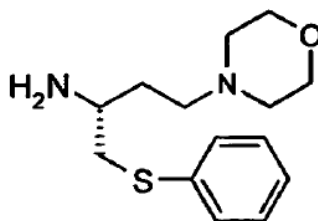


Intermedio 1: (*R*)-N1,N1-Dimetil-4-fenilsulfanil-butano-1,3-diamina.



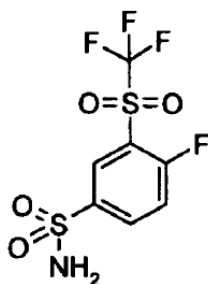
Intermedio 1 fue preparado como se describe por Wendt, M. D., et al., in J. Med. Chem. 2006, 49, 1165-1181.

Intermedio 2: (*R*)-3-Morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamina.



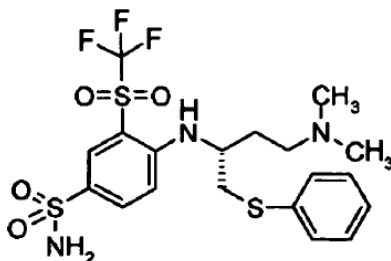
Intermedio 2 fue preparado como se describe por Wendt, M. D., et al., in J. Med. Chem. 2006, 49, 1165-1181.

Intermedio 3: 4-Fluoro-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida.



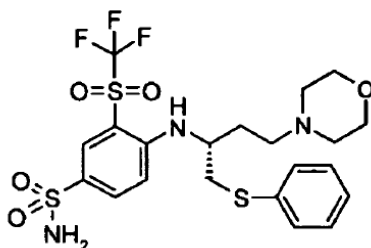
5 Intermedio 3 fue preparado como se describe por Park, C., et al., in J. Med. Chem. 2008, 51, 6902-6915.

Intermedio 4: 4-((*R*)-3-Dimetilamino-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida.



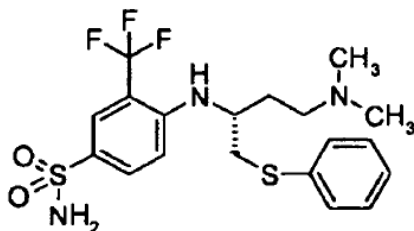
10 Una solución de 4- fluoro- 3- (trifluorometilsulfonyl) bencenosulfonamida (685 mg, 2.3 mmol), (*R*)- N1, N1- dimetil- 4- fenilsulfanil- butano- 1, 3- diamina (500 mg, 2.3 mmol), y DIPEA (0.78 mL, 4.5 mmol) in DMA (18.8 mL) se calentó a 100°C durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc/heptanos (1:1, 50 mL). Esta solución se lavó con agua, se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc/heptanos (1: 1) (50 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (965 mg, rendimiento del 82%). MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>) : 512.2

15 Intermedio 5: 4-((*R*)-3-Morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida.



El compuesto del título se preparó a partir de 4- fluoro- 3- (trifluorometilsulfonyl)- bencenosulfonamida y (*R*)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetil- propilamino usando el procedimiento descrito para el Intermedio 4. MS (ESI) *m/e* (*M*+*H*<sup>+</sup>): 553.6.

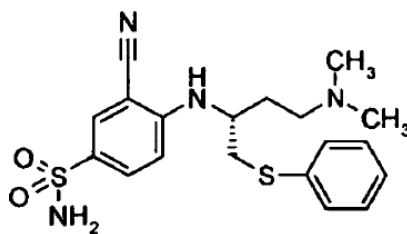
Intermedio 6: (*R*)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida.



5

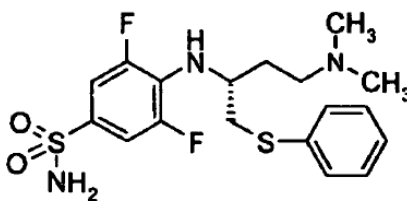
El compuesto del título se preparó a partir de 4- fluoro- 3- (trifluorometil)- bencenosulfonamida y (*R*)- N1, N1- dimetil- 4- fenilsulfanil- butan- 1, 3- diamina usando el procedimiento descrito para el Intermedio 4.

Intermedio 7: (*R*)-3-ciano-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)bencenosulfonamida.



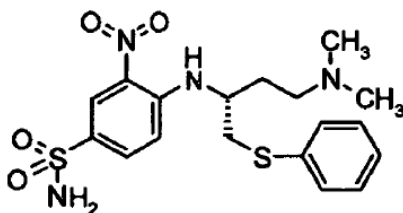
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 4- fluoro- 3- (ciano)- bencenosulfonamida y (*R*)- N1, N1- dimetil-4- fenilsulfanil- butan- 1, 3- diamina usando el procedimiento descrito para el Intermedio 4.

Intermedio 8: (*R*)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3,5-difluorobencenosulfonamida.



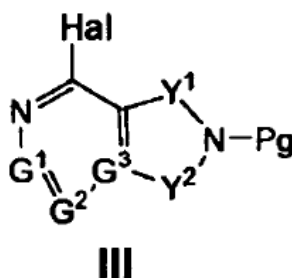
- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 3, 4, 5- trifluorobencenosulfonamida y (*R*)- N1, N1- dimetil- 4- fenilsulfanil- butan- 1, 3- diamina usando el procedimiento descrito para el Intermedio 4.

Intermedio 9: 4-((*R*)-3-Dimetilamino-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-nitro-bencenosulfonamida.

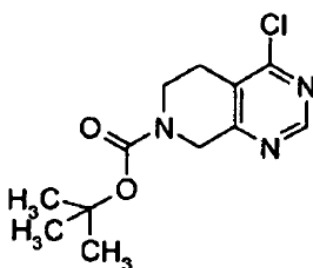


El Intermedio 9 fue preparado como se describe por Wendt, M. D., et al., in J. Med Chem. 2006, 49, 1165-1181.

Síntesis de Intermedios Tipo III:



Intermedio 10: *Tert*-butil éster del ácido 4-Cloro-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4-d]pirimidin-7-carboxílico.



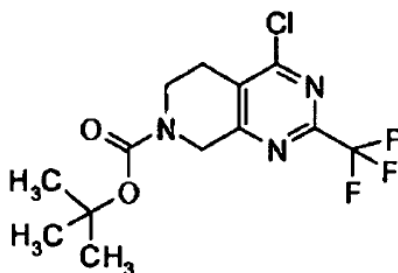
- 5 Etapa A: Etil éster del ácido 1- Bencil- 3- oxo- piperidin- 4- carboxílico (5.0 g, 16.8 mmol) se agitó en etanol seco (55 mL). El matraz se evacuó y llenó con nitrógeno antes de la adición de Pd/C al 10% (1.0 g). La suspensión resultante se agitó durante 16 horas bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celita y se concentró para dar un sólido amarillo (2.9 g). Este se disolvió inmediatamente en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), se trató con anhídrido Boc (4,4 g, 20.2 mmol) y DIPEA (4.3 g, 33.6 mmoles), y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente.
- 10 Las capas orgánicas se lavaron secuencialmente con HCl (1N), agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 1- *tert*- butil éster 4- etil éster del ácido 3- oxo- piperidin- 1, 4- dicarboxílico como un aceite claro (4.8 g, rendimiento del 100%). MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>): 271.36

- Etapa B: 1- *tert*- butil éster 4- etil éster del ácido 3- Oxo- piperidin- 1, 4- dicarboxílico (4.6 g, 16.8 mmol) se disolvió en EtOH (90 mL), y se agregaron secuencialmente etóxido de sodio (2.3 g, 33.6 mmol) y clorhidrato de formamidina (2.0 g, 25.2 mmol). La suspensión resultante se calentó a 70°C y se agitó durante 5 horas, y luego la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La fase acuosa se ajustó a pH-5.5 usando AcOH concentrado, y se extrajo varias veces más con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y salmuera, se secaron, y se concentraron para proporcionar *tert*- butilo éster del ácido 4- hidroxí- 5, 8- dihidro- 6H- pirido [3, 4- d] pirimidin- 7- carboxílico en forma de un sólido marrón (1.8 g, rendimiento del 42%) . MS (ES I) m/e (M+H<sup>+</sup>) = 251.28.
- 15
- 20

- Etapa C: Una mezcla de *tert*- butil éster del ácido 4- hidroxí- 5, 8- dihidro- 6H- pirido [3, 4- d] pirimidin- 7- carboxílico (1.4 g, 5.6 mmol) y trifenilfosfina (2.9 g, 11.1 mmol) se agitó en DCE (41 mL) hasta que la solución se volvió clara, y entonces se agregó tetracloruro de carbono (1.6 ml, 16.7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se agitó durante 2.5 horas. Los volátiles se removieron *in vacuo* y el material crudo se purificó directamente por cromatografía instantánea sobre sílica gel (EtOAc al 0-50%/heptanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (1.31g, rendimiento del 87%).
- 25

MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>): 269.73

Intermedio 11: *tert*-Butil 4-cloro-2-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato.



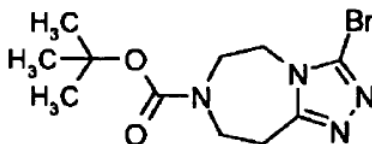
Etapa A: Se preparó etóxido de sodio por combinación de metal de sodio (0.5 g, 21.8 mmol) y etanol (33 mL). Se agregó trifluoroacetamida a temperatura ambiente (1.35 g, 12.0 mmol) seguido inmediatamente por la adición de etil 1-bencil-3-oxo-4-piperidincarboxilato clorhidrato (2.92 g, 9.81 mmol) en porciones durante 15 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a 80°C durante 16 horas. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el solvente se eliminó *in vacuo*. El sólido espumoso de color rojo oscuro resultante se recogió en éter dietílico (40 mL) y NaOH acuoso 1 N (40 mL). Las capas se separaron, y la capa acuosa se lavó con Et<sub>2</sub>O (40 mL). Las capas orgánicas combinadas se extrajeron con NaOH 1N (10 mL). Las capas acuosas combinadas se enfriaron a 0°C y se acidificaron a pH 7 con HCl concentrado. Un sólido de color tostado precipitado que se aisló por filtración lenta. El secado durante la noche sobre el filtro proporcionó 7-bencil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidin-4-ol (2.35 g, rendimiento del 78%). MS (ESI) m/e (M+H)<sup>+</sup> = 310.4.

STEP B: A 7-bencil-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidin-4-ol (0.47 g, 1.52 mmol) parcialmente disuelta en metanol (20 mL) se agregó paladio sobre carbono (70 mg, húmedo, 20% en peso en base seca). La reacción fue agitada durante 20 horas en un agitador Parr bajo una presión de 50 psi de hidrógeno. La reacción entonces se filtró a través de un tapón de Celita, eluyendo con metanol (400 mL). El filtrado se concentró *in vacuo* para dar 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidin-4-ol en forma de un sólido de color beige claro (255 mg, rendimiento del 77%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 4.09 (s, 2H), 3.48 (t, J = 6.32 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.32 Hz, 2H).

Etapa C: A una mezcla en agitación de 2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d] pirimidin-4-ol (0.246 g, 1.122 mmol) en tetrahidrofurano (11 mL) se agregó una solución de di-*tert*-butil dicarbonato (0.269 g, 1.235 mmol) en tetrahidrofurano (11 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (eluyente: metanol al 0 a 7%/diclorometano) para proporcionar *tert*-butil 4-hidroxi-2-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidin-7(8H)-carboxilato en forma de un sólido espumoso amarillo claro (0.306 g, rendimiento del 85%). MS (ESI) m/e (M-H)<sup>-</sup> = 318.3.

Etapa D: Se combinó *tert*-Butil 4-hidroxi-2-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido [3,4-d] pirimidin-7(8H)-carboxilato (5.12 g, 16.05 mmol) con trifenilfosfina (8.42 g, 32.1 mmol) y se agitó en dicloroetano (160 mL) a temperatura ambiente durante 15 minutos, y entonces se agregó tetracloruro de carbono (7.41 g, 48.1 mmol). La reacción se agitó a 70°C durante 3 horas, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró *in vacuo*. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (gradiente de elución de metanol al 0% a 3%/DCM) para dar el compuesto del título como un aceite claro (5.22 g, rendimiento del 86%). MS (ESI) m/e (M-H)<sup>-</sup> = 336.3.

Intermedio 12: *tert*-butil éster del ácido 3-Bromo-4,5,7,8-tetrahidro-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-6-carboxílico



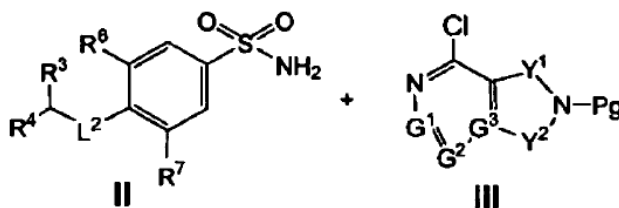
Etapa A: A una solución agitada de *tert*-butil 5-oxo-1,4-diazepan-1-carboxilato (1000 mg, 4.67 mmol) en diclorometano (10 mL) se agregó trimetiloxonio tetrafluoroborato (690 mg, 4.67 mmol) bajo nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas. En este punto, se agregó hidracina fórmica (280 mg, 4.67 mmol) en diclorometano (8 mL), y la reacción se agitó durante 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se resuspendió en metanol (10 mL), y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre sílica gel (NH<sub>3</sub> 2N al 0 - 50% en metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar *tert*-butil éster del ácido 4,5,7,8-tetrahidro-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-6-carboxílico (680 mg, rendimiento del 61%). MS [m/z; (M+1)<sup>+</sup>]: 319.3



Etapa B: A una suspensión *tert*-butil éster del ácido 4, 5, 7, 8- tetrahidro-1, 2, 3a, 6 - tetraaza-azulen-6- carboxílico (200 mg, 0.839 mmol) en agua se agregó NaOH 10 N hasta que se formó una solución. Se agregó entonces Br<sub>2</sub> (0.432 ml, 8.39 mmol) lentamente mientras se mantiene un pH de 12 por adición de NaOH concentrado. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción entonces se acidificó a pH ~4 con HCl 6 M. Las capas orgánicas se extrajeron tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blanco (185 mg, rendimiento del 70%).

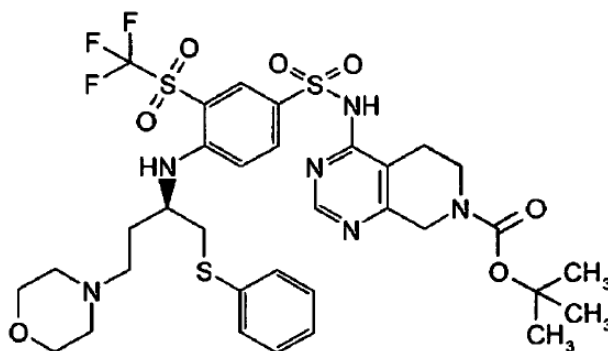
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.43 (s, 9H), 3.05 (br. s., 2H), 3.54 (br. s., 2H), 3.63- 3.71 (m, 2H), 4.10 (br. s., 2H).

Procedimiento general para el acoplamiento cruzado catalizado por Pd de sulfonamidas II con Cloruro de heteroarilo III



Un vial de 20 ml secado al horno equipado con una tapa de teflón se cargó con Pd<sub>2</sub> (dba)<sub>3</sub> (0.01 eq), carbonato de cesio (1.4 eq), y 2'-(diclohexilfosfino)- N, N-dimetilbifenil-2 - amina (DavePhos) (0.03 eq). El vial se tapó y se purgó con nitrógeno. Se agregó dioxano (1.5 mL), y la suspensión resultante se agitó durante 15 minutos bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de sulfonamida (1 eq) y cloruro de heteroarilo (1 eq) en dioxano (1.0 ml/mmol II). Después de 5 minutos, la mezcla se colocó en un horno de microondas y se calentó a 180°C durante 30 minutos. El solvente entonces se filtró a través de una almohadilla de sulfato de magnesio, enjuagando con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El filtrado se concentró para proveer un sólido naranja. El sólido se disolvió de nuevo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la solución resultante se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado seguido de salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y una vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se concentraron, y el residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (gradiente: metanol al 0 a 40%/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) .

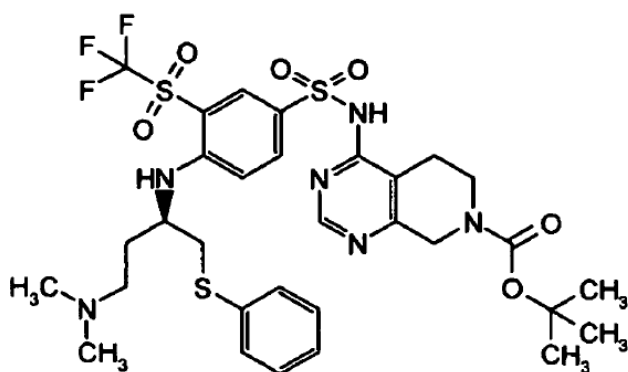
Intermedio 13: *Tert*-butil éster del ácido 4-{4-[4-((*R*)-3-Morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonilamino]-5,8-dihidro-6H-pirido[3,4d]pirimidin-7-il}-piperidin-1-carboxílico.



Siguiendo el procedimiento general, 4- ((*R*)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetil- propilamino)- 3- trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida (616 mg, 1.1 mmol) y *tert*- butil éster del ácido 4- cloro- 5, 8- dihidro- 6H- pirido [3, 4- d] pirimidin- 7-carboxílico (300 mg, 1.1 mmol) proporcionaron el compuesto del título (600 mg, rendimiento del 68%). MS (ESI) *m/e* (M+H<sup>+</sup>): 787.4

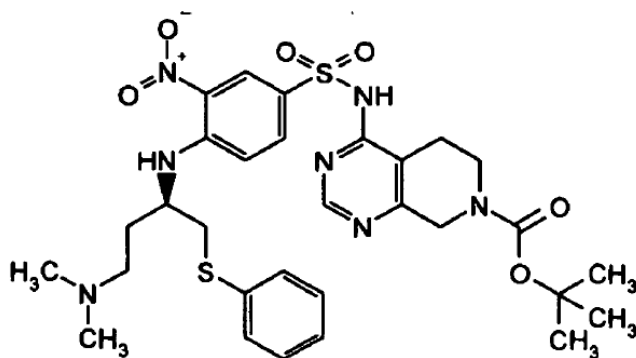
Los intermedios 14-18 listados a continuación se prepararon mediante acoplamiento cruzado de sulfonamidas II con cloruros de heteroarilo III siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente.

Intermedio 14: (*R*)-*tert*-butil 4-(4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonamido)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato.



MS [m/z; M+1] = 745

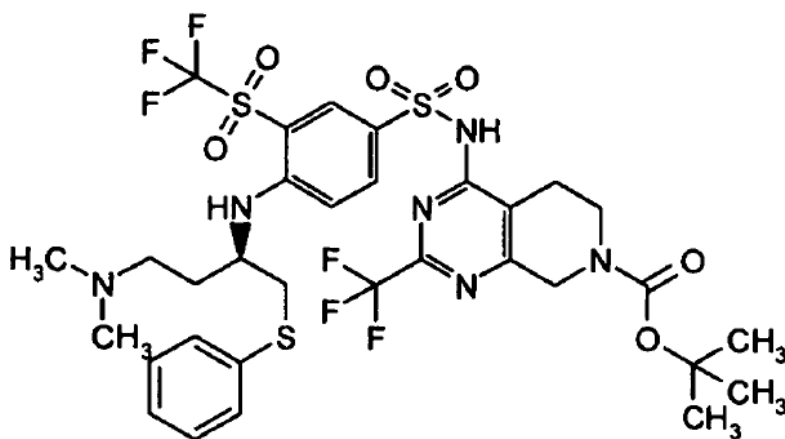
Intermedio 15: (R)-tert-butil 4-(4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitrofenilsulfonamido)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato.



5

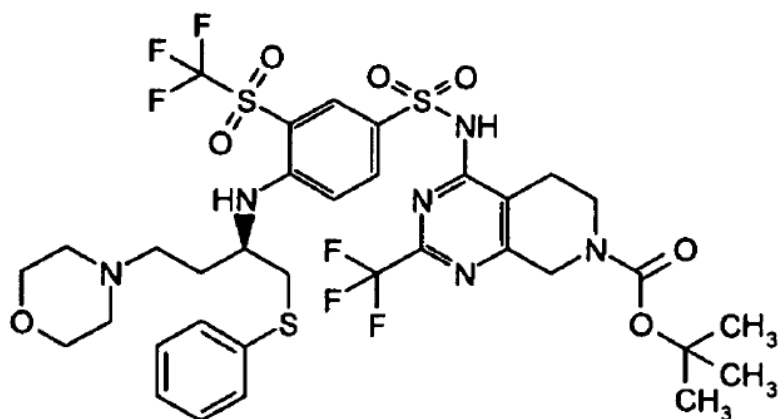
MS [m/z; M+1] = 658

Intermedio 16: (R)-tert-butil 4-(4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonamido)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[3,4]pirimidin-7(8H)-carboxilato.



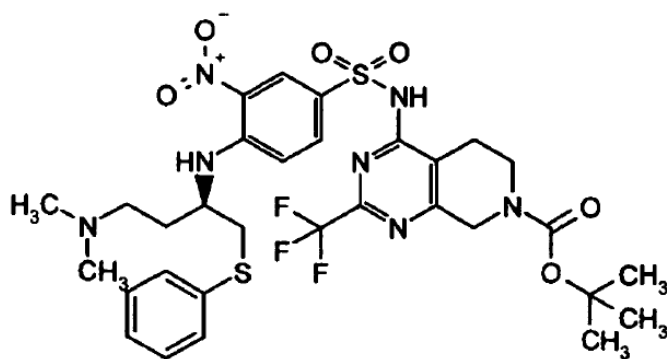
10 MS [m/z; M+1] = 813

Intermedio 17: (R)-tert-butil 4-(4-(4-morfolin-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonamido)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato.



MS [m/z; M+1] = 855.

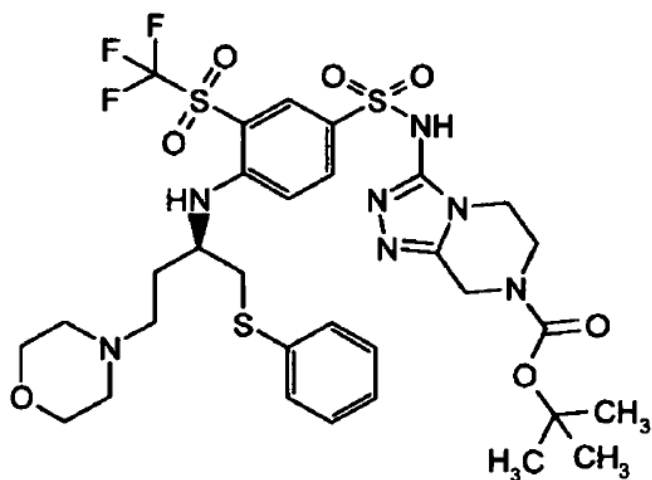
Intermedio 18: (R)-*tert*-butil 4-(4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitrofenilsulfonamido)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidropirido[3,4-d]pirimidin-7(8H)-carboxilato.



5

MS [m/z; M+1] = 727.

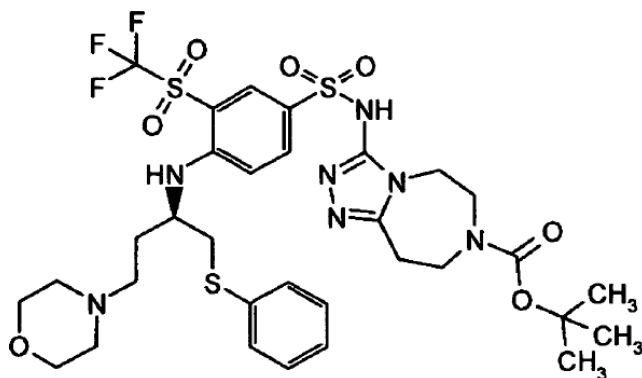
Intermedio 19: *Tert*-butil éster del ácido 3-[4-((*R*)-3-Morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-trifluorometanosulfonil-benvenesulfonilamino]-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-carboxílico.



- 10 Se agregaron *tert*-butil éster del ácido 3-Bromo- 5, 6- dihidro- 8H- [1, 2, 4] triazolo [4, 3- a]pirazin- 7- carboxílico (54.8 mg, 0.181 mmol), 4- ((*R*)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanil- metil- propilamino)- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida (100 mg, 0.181 mmol), (1*S*, 2*S*)- *N*, *N'*- dimetil- ciclohexano- 1, 2- diamina (07.71 mg, 0.054 mmol), carbonato de cesio (100 mg, 0.307 mmol), y yoduro de cobre (I) (5.16 mg, 0.027 mmol) a un vial de microondas seguido por tolueno (2 mL). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos bajo nitrógeno y

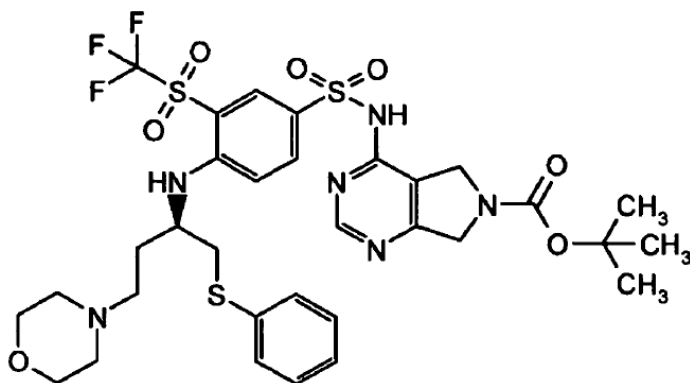
luego se calentó a 90°C durante 14 horas. El material crudo se purificó directamente mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel (amoníaco al 0 - 25% 7 N en metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título (130 mg, rendimiento del 92%). MS [m/z; (M+1)<sup>+</sup>]: 776.5

5 Intermedio 20: Tert-butil éster del ácido 3-[4-((R)-3-Morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamin)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonilamino]-4,5,7,8-tetrahidro-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-6-carboxílico



10 Se agregaron *tert*-butil éster del ácido 3-Bromo- 4, 5, 7, 8- tetrahidro- 1, 2, 3a, 6- tetraaza- azulén- 6- carboxílico (154 mg, 0.486 mmol), 4- ((R)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetil- propilamin)- 3- trifluorometano sulfonil-bencenosulfonamida (269 mg, 0.486 mmol), (1S, 2S)- N, N'- dimetil- ciclohexano- 1, 2- diamina (0.011 mL, 0.146 mmol), carbonato de cesio (269 mg, 0.825 mmol), y yoduro de cobre (I) (13.87 mg, 0.073 mmol) a un vial de microondas seguido por tolueno (8 mL). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos bajo nitrógeno, se selló, y después se calentó convencionalmente a 90°C durante 14 horas. El material crudo se purificó directamente mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel (NH<sub>3</sub> 2N en metanol al 0 - 15% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título (170 mg, rendimiento del 44%). MS [m/z; (M+1)<sup>+</sup>]: 790.5

15 Intermedio 21: (*R*)-*tert*-Butilo 4-(4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonamido)-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidina-6(7H)-carboxilato.

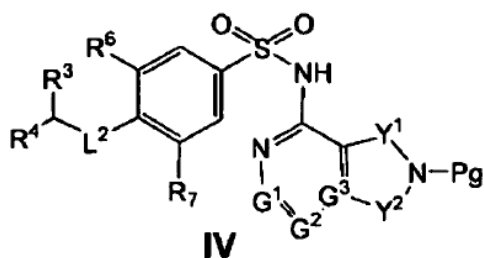


20 Etapa A: Se agitaron *tert*-Butil 4- hidroxil- 5H- pirrolo [3, 4- d] pirimidin- 6 (7H)- carboxilato (300 mg, 1.264 mmol) y (1H- benzo [d] [1, 2, 3] triazol- 1- iloxi) tris (dimetilamino)- Ofosfonio hexafluorofosfato (V) (671 mg, 1.517 mmol) en acetonitrilo (10 mL). A la suspensión se agregó 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10- octahidropirimido- [1, 2- a] azepina (289 mg, 1.897 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1.5 horas. Los solventes se eliminaron in vacuo para proporcionar *tert*-butil 4- (1H- benzo [d] [1, 2, 3] triazol- 1- iloxi)- 5H- pirrolo [3, 4- d] pirimidin- 6 (7H)- carboxilato el cual se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

25 Etapa B: Se combinaron *tert*-Butil 4- (1H- benzo [d] [1, 2, 3] triazol- 1- iloxi)- 5H- pirrolo [3, 4- d] pirimidin- 6 (7H)- carboxilato (448 mg, 1.264 mmol), (*R*)- 4- (4- morfolin- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- 3 (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida (910 mg, 1.643 mmol), y carbonato de potasio (524 mg, 3.79 mmol) en N, N- dimetilformamida (6.3 mL) y se agitaron durante 1.5 horas a 85°C y después durante 2.5 horas a 95°C. Después la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se trató con agua (- 30 ml) y sometida a sonicación. Un sólido marrón oscuro pegado al matraz. El sólido se lavó varias veces con agua y luego varias veces con éter dietílico. Este residuo se trató entonces con metanol (~ 15 ml), y el precipitado de color blancuzco formado se eliminó por filtración. El filtrado de color marrón oscuro se concentró *in vacuo* para producir un sólido de color

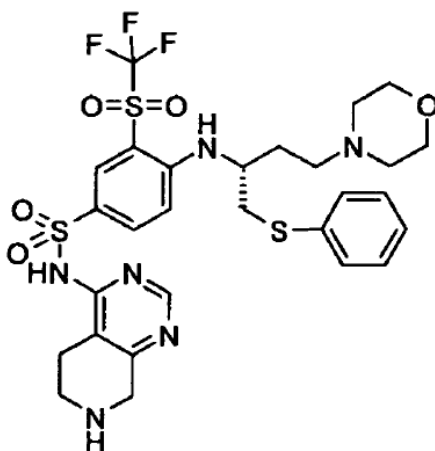
5

#### Procedimiento general para la eliminación del grupo protector Boc de aminas IV.



10

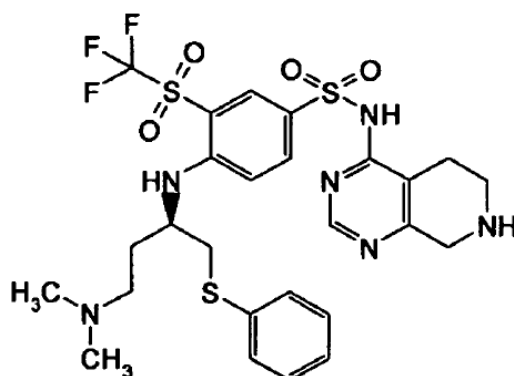
15



20

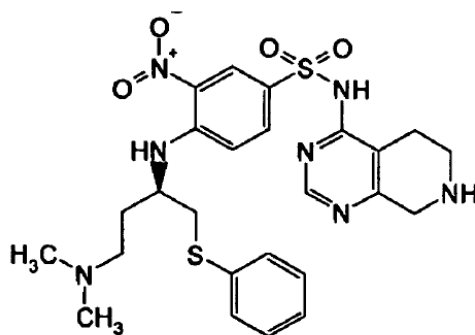
Intermediarios 23-28 se prepararon mediante la desprotección de aminas IV siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente.

Intermedio 23: (R)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-N-(5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometilsulfonil)-bencenosulfonamida.



MS [m/z; M+1] = 645.

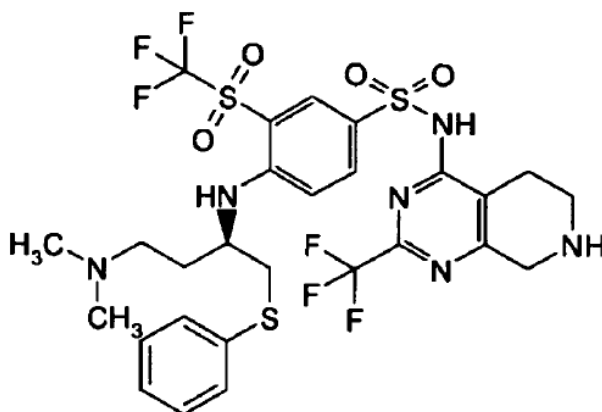
Intermedio 24: (R)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitro-N-(5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)bencenosulfonamida.



5

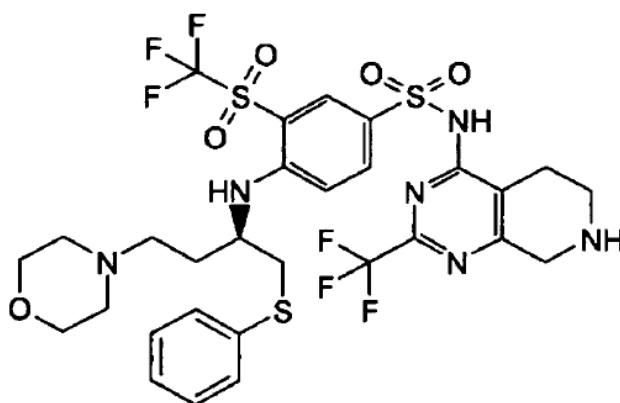
MS [m/z; M+1] = 558.

Intermedio 25: (R)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-N-(2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.



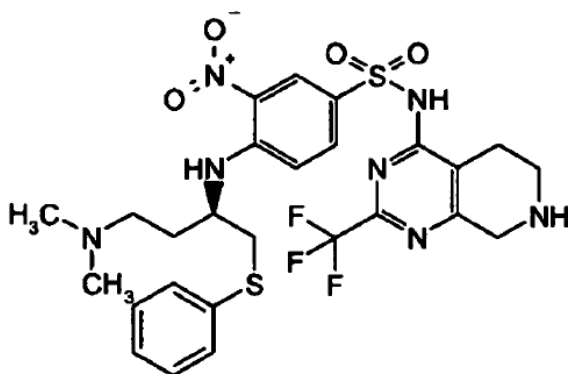
10 MS [m/z; M+1] = 713.

Intermedio 26: (R)-4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-N-(2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.



MS [m/z; M+1] = 755.

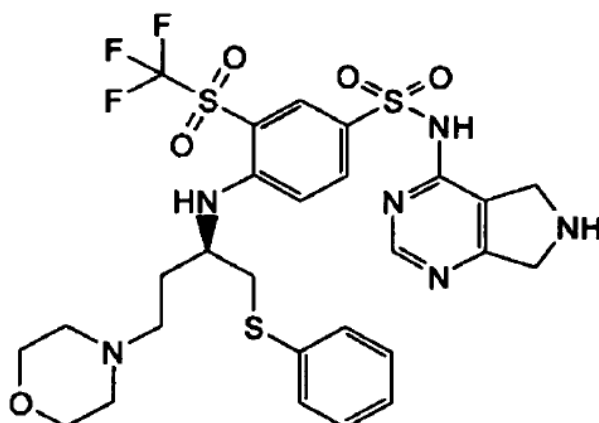
Intermedio 27: (R)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitro-N-(2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-bencenosulfonamida.



5

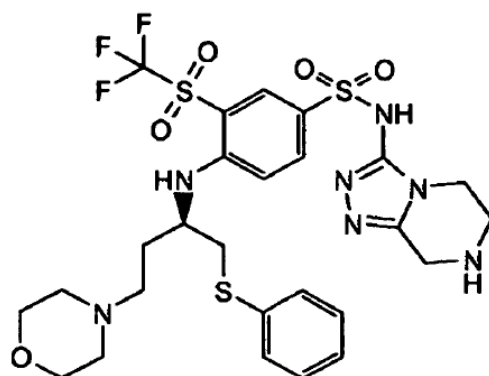
MS [m/z; M+1] = 627.

Intermedio 28: (R)-N-(6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)-bencenosulfonamida



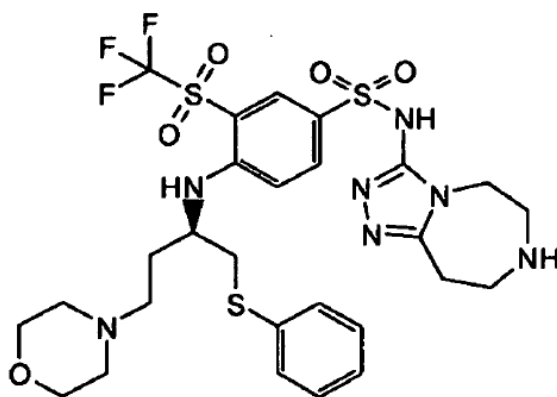
10 MS [m/z; M+1] = 673.

Intermedio 29: 4-((R)-3-Morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida.



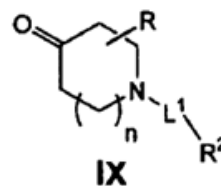
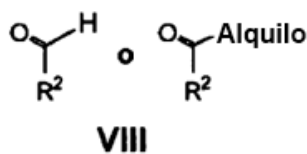
5 A una solución de *tert*-butil éster del ácido 3- [4- ((*R*)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetil- propilamino)- 3- trifluorometanosulfonil-bencenosulfonilamino]- 5, 6- dihidro- 8H- [1, 2, 4] triazolo [4, 3- a] pirazin- 7- carboxílico (130 mg, 0.168 mmol) en diclorometano (3 mL) bajo nitrógeno se agregó ácido trifluoroacético (0.323 mL, 4.19 mmol), y la reacción se agitó durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces y se diluyó con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuación, se basificó a pH de aproximadamente 8 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. Las capas orgánicas se extrajeron tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar el compuesto del título (112 mg, rendimiento del 99%) MS [m/z; (M+1)<sup>+</sup>] : 676.5

10 Intermedio 30: 4-((*R*)-3-Morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,6-tetraazaazulen-3-il)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida



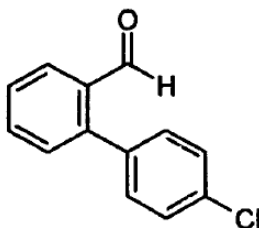
15 A una solución de *tert*-butil éster del ácido 3- [4- ((*R*)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetil- propilamino)- 3 trifluorometanosulfonilbencenosulfonilamino]-4, 5, 7, 8- tetrahidro- 1, 2, 3a, 6- tetraaza- azulen- 6- carboxílico (170 mg, 0.215 mmol) en diclorometano (4 mL) bajo nitrógeno se agregó ácido trifluoroacético (0.415 mL, 5.38 mmol), y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua y diclorometano. A continuación, se basificó a pH de aproximadamente 8 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título (155 mg, rendimiento 100%). MS [m/z; (M+1)<sup>+</sup>] : 690.4

Síntesis de Intermedios Tipos VIII y IX.



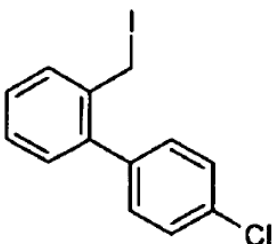


Intermedio 31: 4'-Cloro-bifenil-2-carbaldehído.



A una solución de 2-bromobenzaldehído (18.0 g, 97.0 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (19.0 g, 122 mmol) en una mezcla 1:1 de etanol/DME (400 mL) se agregó una solución de carbonato de potasio (26.9 g, 195 mmol) en agua (100 ml), y la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno durante 30 minutos. Se agrega entonces Tetrakis (trifenilfosfina)paladio (5.62 g, 4.86 mmol), y la reacción se purgó de nuevo con nitrógeno durante 20 minutos. La solución de color amarillo-verde pálido se calentó a 75°C y se agitó durante 20 horas. La reacción es entonces enfriada a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), y se filtró a través de un filtro ZAPCAP. El filtrado se lavó con salmuera (400 ml) y la capa acuosa se reextrajo con acetato de etilo (2 X 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar un sólido naranja aceitoso. Este material crudo se purifica por cromatografía instantánea sobre sílica gel (EtOAc al 0-20%/heptanos) para dar el compuesto del título (14.9 g, rendimiento del 71%) <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.0 (s, 1H), 8.05 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.68 (t, J= 6.2 Hz, 1H), 7.54 (t, J= 7.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 9.4 Hz, 2H), 7.45 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J= 8.5 Hz, 2H).

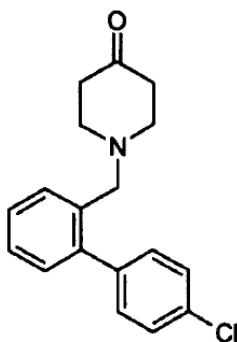
Intermedio 32: 4'-Cloro-2-(yodometil) bifenilo.



Etapa A: Se disolvió 4'- Cloro- bifenil- 2- carbaldehído (6.50 g, 30.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL) y metanol (75 mL). La solución se enfrió a 0°C en un baño de hielo, y después se agregó borohidruro de sodio (1.36 g, 36.0 mmol) lentamente porción a porción. La reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de NaOH 2 M, y las fases orgánicas se extrajeron con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentraron para proporcionar (4'-cloro-bifenil-2- il)- metanol (6.42 g, rendimiento del 98%), el cual se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/e (M- H)<sup>-</sup>: 217.4

Etapa B: Se combinaron Trifenilfosfina (8.47 g, 32.3 mmol), yodo (8.94 g, 35.2 mmol), imidazol (2.40 g, 35.2 mmol), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (110 mL) en un matraz de fondo redondo, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Después se agregó una solución de (4'- cloro- bifenil- 2- il)- metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas (el matraz fue envuelto en papel de aluminio para protegerlo de la luz). Se agregó un Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (EtOAc al 0 - 10%/heptanos) para dar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (5.33 g, rendimiento del 55%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.51- 7.53 (m, 1H), 7.38- 7.46 (m, 4H), 7.28- 7.37 (m, 2H) ; 7.15- 7.17 (m, 1H) .

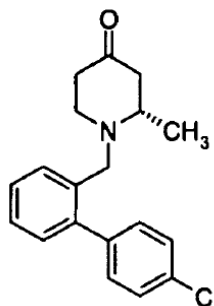
Intermedio 33: 1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-ona.



Etapa A: Se combinaron 4'- Cloro- bipenil- 2- carbaldehído (5.00 g, 23.08 mmol) y 1, 4- diox- 8- azaspiro [4.5] decano (4.30 g, 30.0 mmol) en DCE (90 mL) y metanol (68 mL). Se agregó  $\text{MgSO}_4$  (~5 g), y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Después se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (14.67 g, 69.2 mmol), y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El solvente se eliminó *in vacuo*, y el residuo se resuspendió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ . Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , y se concentraron. La cromatografía instantánea sobre sílica gel ( $\text{NH}_3$  al 0-10% en metanol (- 2M)/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) proporcionó 8- ((4'- clorobifenil- 2- il) metilo)- 1, 4- diox- 8- azaspiro [4.5] decano como un aceite marrón (4.73 g, rendimiento del 60%). MS (ESI) m/e ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 344.5

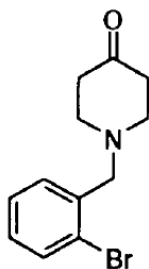
Etapa B: Se disolvió 8-((4'- Clorobifenil- 2- il) metilo)- 1, 4- diox- 8- azaspiro [4.5] decano (4.73 g, 13.76 mmol) en dioxano (50 mL) y agua (30 mL). Se agregó ácido clorhídrico (37%, 14.3 mL, 174 mmol), y la reacción se calentó a 85°C durante 26 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, los volátiles se eliminaron *in vacuo*. La fase acuosa restante se basificó a pH ~ 9 con NaOH 2 M, y después se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las capas orgánicas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentraron para dar el compuesto del título (4.13 g, rendimiento del 100%). MS (ESI) m/e ( $\text{M}+\text{H}^+$ ): 300.4

Intermedio 34: (S)-1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-2-metilo-piperidin-4-ona.



Se combinó clorhidrato de (S)- 2- Metil- piperidin- 4- ona (100 mg, 0.67 mmol) con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (554 mg, 4.0 mmol) en acetonitrilo (5.0 mL) y se agitó durante 15 minutos. Se agregó 4'- Cloro- 2- (yodometil)bifenilo (220 mg, 0.668 mmol), y la mezcla resultante se calentó a 70°C y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (heptanos/gradiente de EtOAc) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido blancuzco (178 mg, rendimiento 85%). MS (ESI) m/e ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) : 313.8

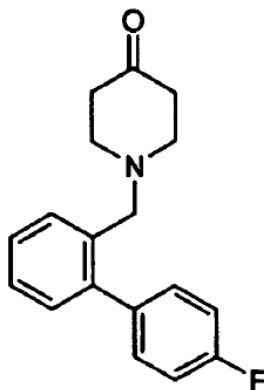
Intermedio 35: 1-(2-Bromo-bencil)-piperidin-4-ona.



De acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermedio 31, la alquilación de 4- clorhidrato de piperidona (1.0 g, 4.0 mmol) con 1- bromo-2 - bromometilbenceno (543 mg, 4.0 mmol) proporcionó el compuesto del título (882 mg, rendimiento del 82%).

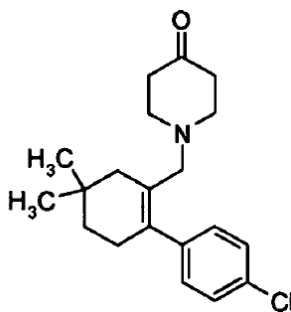
HR- MS (m/z, MH<sup>+</sup>) : medición 268.15

5 Intermedio 36: 1-(4'-Fluoro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-ona.



10 A un vial de microondas de 5 mL equipado con una barra de agitación se le agregó carbonato de sodio (79 mg, 0.75 mmol). El vial se secó en un horno durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente en bajo nitrógeno. Se agregaron 1- (2- bromo-bencil)- piperidin-4-ona (100 mg, 0.37 mmol), ácido 4- fluorofenil borónico (52.2 mg, 0.37 mmol) y Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (43 mg, 0,037 mmol), seguido por dioxano (5 ml) agua (1 mL). La mezcla resultante se desgasificó completamente con nitrógeno y después se calentó en un microondas a 100°C durante 10 minutos. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo crudo se purificó por medio de cromatografía instantánea (heptanos/gradiente de EtOAc) para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido amarillo (58 mg, rendimiento del 40%). MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>) : 283.3.

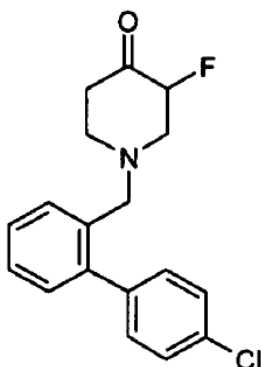
15 Intermedio 37: 1-[2-(4-Cloro-fenil)-5,5-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperidin-4-ona.



20 Etapa A: Se agitó una suspensión de 2- bromo- 5, 5- dimetilciclohex- 1- enocarbaldehído (250 mg, 1.15 mmol), ácido 4-clorofenil borónico (270 mg, 1.727 mmol) y Pd (Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (66.5 mg, 0.058 mmol) en dioxano (2.5 mL) a temperatura ambiente en un vial de microondas de 5 mL bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó una solución de carbonato de potasio (318 mg, 2.3 mmol) en agua (0,3 ml) y la solución se volvió clara. El vial se tapó y se calentó a 100°C durante 12 minutos en un microondas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró a través de un tapón de Celita, y se concentró. El residuo bruto se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (EtOAc al 0 - 25%/heptanos) para dar 2- (4- clorofenil)-5,5- dimetilciclohex-1 – enocarbaldehído como un aceite incoloro claro (220 mg, rendimiento del 77%).

25 Etapa B: Una suspensión de sal de hidrocloreuro de 4- oxopiperidina (273 mg, 2.01 mmol) y DIPEA (351 mL, 2.01 mmol) se agitó en DCE (9.0 mL) a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó entonces 2- (4- Clorofenil)- 5, 5- dimetilciclohex-1- enocarbaldehído (500 mg, 2.01 mmol), seguido por NaBH (OAc)<sub>3</sub> (426 mg, 2.01 mmol) y tamices moleculares activados (~1 g). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró entonces a través de un tapón de Celita, enjuagando con EtOAc. El filtrado se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel para proporcionar el compuesto del título (262 mg, rendimiento del 40%). MS (ESI) m/e (M+H<sup>+</sup>): 331.88

Intermedio 38: 1-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-ona.



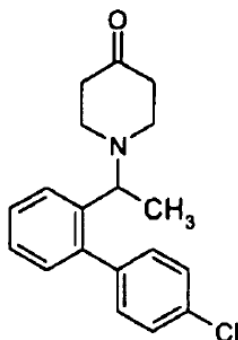
Etapa A: Se disolvió *tert*-butil éster del ácido 4- Oxo- piperidin- 1- carboxílico (10.0g, 50.2 mmol) en DMF (20 mL). Se agregó clorotrimetilsilano (6.6 g, 60.6 mmol), seguido por Et<sub>3</sub>N (12.3 g, 122 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con Et<sub>2</sub>O, y después se lavó con agua, seguido de salmuera. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía instantánea sobre sílica gel (EtOAc/heptano 0 - 50%) proporcionó *tert*-butil éster del ácido 4-trimetilsilanilo- 3, 6- dihidro- 2H- piridin- 1- carboxílico (4.3g, rendimiento del 32%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- *d*) δ ppm 4.80 (br. s., 1H), 3.88 (br. s., 2H), 3.53 (t, *J*=5.81 Hz, 2H), 2.11 (br. s., 2H), 1.49 (s, 9H), 0.20 (s, 9H) .

Etapa B: Se disolvió *tert*-butil éster del ácido 4- Trimetilsilanilo- 3, 6- dihidro- 2H- piridin- 1- carboxílico (0.60 g, 2.2 mmol) en MeCN y se agregó Selectfluor (0.86 g, 2.4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos, y después se vertió en EtOAc (100 mL). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera diluida y salmuera saturada, después se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía instantánea en sílica gel (EtOAc al 0-50%/heptano) proporcionó *tert*-butil éster del ácido 3- fluoro- 4- oxo- piperidin- 1- carboxílico (0.40 g, rendimiento del 83%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- *d*) δ ppm 4.64- 4.91 (m, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.11 (td, *J*=6.57, 3.03 Hz, 1H), 3.10- 3.24 (m, 2H), 2.40-2.61 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

Etapa C: Se disolvió *tert*-butil éster del ácido 3- Fluoro- 4- oxo- piperidin- 1- carboxílico (2.7 g, 12.4 mmol) en dioxano/HCl (100 mL, 0.12 M) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los volátiles se retiraron in vacuo para dar 3 - fluoro-piperidin-4- ona como una sal de HCl, la cual se utilizó sin purificación adicional (1.7 g, rendimiento del 92%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- *d*6) δ ppm 9.77 (br. s., 1H), 8.77 (br. s., 1H), 6.36 (br. s., 2H), 4.41- 4.53 (d, *J*=48 Hz, 1H), 3.37 (t, *J*=9.85 Hz, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H).

Etapa D: Se disolvió 3- Fluoro- piperidin- 4- ona (0.32 g, 2.7 mmol) en DMF (13 mL) y se agregó 4'- cloro- 2- (yodometil) bifenil (1.03 g, 3.13 mmol) seguido por DIPEA (1.06 g, 8.2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y después se vertió en EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas se lavaron con agua seguido por salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía instantánea sobre sílica gel dio el compuesto del título (0.75 g, rendimiento del 86%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.47- 7.59 (m, 1H), 7.21- 7.47 (m, 7H), 4.72- 5.00 (m, 1H), 3.62- 3.65 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.56- 3.59 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.25- 3.42 (m, 1H), 2.88- 3.06 (m, 1H), 2.28- 2.63 (m, 4H) .

Intermedio 39: 1-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-il)-etil]-piperidin-4-ona



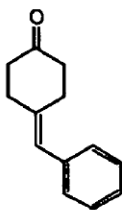
Etapa A: Los mismos pasos experimentales como el intermedio 31 Las sustituyendo 1- (2- bromo-fenil)- etanona para dar 1- (4'-Cloro- bifenil- 2- il)- etanona (1.31 g, 74 %). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.57 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.0

Hz), 7.54 (m, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.43 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 7.6, 1.0 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 2.11 (3H, s) .

5 Etapa B: A una mezcla de 1- (4'- Cloro- bifenil- 2- il)- etanona (2.42g, 10.5 mmol) y 4- piperidona etilén cetil (1.50 g, 10.5 mmol) e isopróxido de titanio (IV) (5.96 g, 21.0 mmol) se calienta hasta 75°C durante 3 horas. La reacción se enfria entonces a temperatura ambiente y se agrega 50 mL de etanol seguido de borohidruro de sodio (1.19 g, 31.5 mmol), la reacción se agita a continuación durante 18 horas a temperatura ambiente y después se detiene con 50 mL de metanol. La reacción cruda se disolvió a continuación en acetato de Etilo y después se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo entonces 2 veces con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó entonces sobre  $\text{MgSO}_4$  y el solvente se eliminó *in vacuo*. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílica gel (gradiente: heptano/EtOAc; EtOAc al 0 a 60% durante 15 minutos) para dar 8- [1- (4'- Cloro- bifenil- 2- il)- etilo]- 1, 4- dioxo- 8- aza- espiro [4.5] decano (3.6 g, 96 %). Encontrando  $m/z$  ES+ = 358.5 (M+H) ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7.64 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.4 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.40 (1H, t), 7.30 (2H, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, t), 7.18 (1H, d, J = 7.6 Hz), 3.90 (4H, s), 3.51 (1H, m), 2.48 (2H, m), 2.36 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.27 (3H, d, J = 6.6 Hz) .

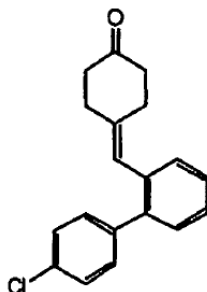
15 Etapa C: A una solución de 8- [1- (4'- Cloro- bifenil- 2- il)- etilo]- 1, 4- dioxo- 8- aza- espiro [4.5] decano (3.1 g, 8.66 mmol) en dioxano- agua (1: 1 60 mL) se agregó HCl al 37% (10.5 mL, 346 mmol). La reacción se calentó a continuación hasta 85°C durante 26 horas. El solvente se eliminó entonces bajo vacío y la fase acuosa se basificó a pH = 9 usando hidróxido de sodio 4N y después se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó a continuación con salmuera. La fase orgánica combinada se secó entonces sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró para dar 1- [1- (4'- Cloro- bifenil- 2- il)- etil]- piperidin- 4- ona. El material crudo se utiliza sin purificación adicional. Encontrado  $m/z$  ES+ = 314.2 (M+H) ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 (1H, d, J = 7.1 Hz), 7.32 (1 H, t), 7.30 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, t), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.58 (1H, m), 2.63 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.25 (4H, t, J = 6.1 Hz), 1.24 (3H, d, J = 6.6 Hz) .

Intermedio 40: 4-Bencilidenciclohexanona



25 A una solución de 8- benciliden-1, 4- dioxoespiro [4.5] decano (5.79 g, 25.1 mmol) en THF (126 mL) se agrega una solución de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (10% en agua, 67 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se eliminó el THF bajo presión reducida y se agregó agua. La fase acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y concentraron para dar 4- Bencilidenociclohexanona (4.35 g 84%) como un aceite amarillento:  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CLOROFORMO}-d$ )  $\delta$  ppm 7.23- 7.33 (m, 2 H), 7.13- 7.20 (m, 3 H), 6.42 (s, 1 H), 2.67- 2.77 (m, 2 H), 2.62 (t,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 2.46 (t,  $J=7.0$  Hz, 2 H), 2.37 (t,  $J=7.0$  Hz, 2 H).

Intermedio 41: 4-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)en)ciclohexanona



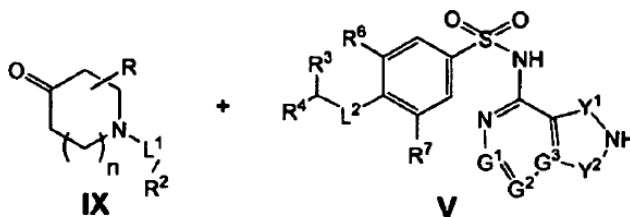
35 Etapa A: A una solución de 4'- cloro- 2- (yodometil) bifenil en tolueno (11 mL), se agregó trifenilfosfina (1.20 g, 4.57 mmol). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante la noche, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con éter y se secó bajo vacío para proporcionar yoduro de ((4'- Clorobifenil- 2- il) metil) trifenilfosfonio (2.50 g, 93%):  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{cloroformo}-d$ )  $\delta$  ppm 6.35- 8.06 (m, 23 H), 5.12- 5.63 (m, 2 H).

Etapa B: Una suspensión de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 77 mg, 1.92 mmol) en DMSO (5.8 mL) Se calentó durante 1 hora a 80°C y después se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó yoduro de ((4'- Clorobifenil- 2-il) metil) trifenilfosfonio (1.04 g, 1.76 mmol) a la suspensión y, a continuación, después de agitar 10 minutos a temperatura ambiente, se agregó 1, 4- ciclohexanodiona monoetilo acetal (0.25 g, 1.60 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. Después de reposar a temperatura ambiente durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de NaHSO<sub>4</sub> y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía instantánea (sílica gel, EtOAc al 0% a 30% en heptano) para dar ((4'- Clorobifenil- 2-il) metileno)- 1, 4-dioxaspiro [4.5] decano (0.28 g, 52%) en forma de un sólido blanco: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- *d*) δ ppm 7.12- 7.33 (m, 8 H), 5.98 (s, 1H), 3.92 (s, 4 H), 2.30- 2.36 (m, 2 H), 2.22- 2.29 (m, 2 H), 1.62- 1.71 (m, 2 H), 1.52- 1.58 (m, 2 H).

Etapa C: A una solución de cetal ((4'- Clorobifenil- 2- il) metileno)- 1, 4 dioxaspiro [4.5] decano (180 mg, 0.53 mmol) en una mezcla de dioxano (3 mL) y agua (2.3 mL) se agregó una solución de HCl acuoso (12 M, 0.80 mL, 9.6 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C y se agitó durante la noche. Se eliminó el THF bajo presión reducida y se agregó agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar 4- ((4'- Clorobifenil- 2- il) metileno) ciclohexanona (157 mg, 100%) de la cetona pura como un aceite incoloro: <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- *d*) δ ppm 7.16- 7.32 (m, 8 H), 6.21 (s, 1H), 2.43- 2.51 (m, 4 H), 2.35 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H), 2.17 (t, *J*=7.0 Hz, 2 H) .

## EJEMPLOS 1-99

### Síntesis de Ejemplos 1-19 por aminación reductiva de cetonas IX con aminas V.

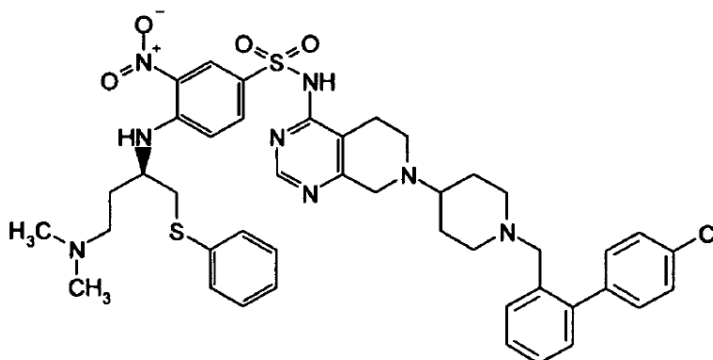


#### Procedimiento de Aminación Reductiva General 1.

Una solución de amina **V** (1 eq), cetona **IX** (1 eq), ácido acético (0.2 eq), y tamices moleculares en polvo (aproximadamente 330 mg/mmol **V**) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1; metanol (6 mL) se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregó cianoborohidruro de sodio (2 eq), y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel (0-100% de metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

#### Ejemplo 1

Preparación de N-(7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2- ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((*R*)-3-dimetilamino-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-nitro-bencenosulfonamida.



Siguiendo el Procedimiento de Aminación Reductiva General 1, 4- ((*R*)- 3- dimetilamino- 1- fenilsulfanilmetil-propilamino)-3- nitro- N- (5, 6, 7, 8- tetrahidro- pirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- bencenosulfonamida (85 mg, 0.15 mmol) y 1- (4'- cloro- bifenil- 2- ilmetil)- piperidin- 4- ona (45.7 mg, 0.15 mmol) proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (40 mg, rendimiento del 31%) .

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ (ppm) : 8.66 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 9.03, 2.01 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.03 Hz, 1H), 7.17- 7.41 (m, 9H), 7.06- 7.10 (m, 3H), 6.80 (d, *J* = 9.03 Hz, 1H), 3.96- 4.06 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.25- 3.30 (m, 1H), 3.11- 3.17 (dd, *J* = 4.0, 16.0 Hz, 1H), 2.76- 2.85 (m, 4H), 2.62- 2.68 (m, 2H), 2.30- 2.45 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.98- 2.10 (m, 1H), 1.78- 1.91 (m, 5H), 1.45- 1.55 (m, 2H).

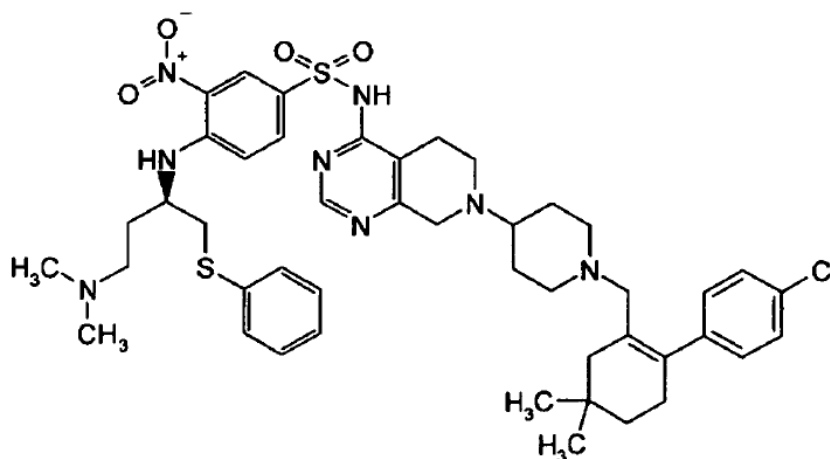
5 HR- MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>) : 841.50

Tiempo de retención de HPLC = 3.13 minutos (Sistema de HPLC Agilent 1100; columna C18 Inertsil ODS3 100 x 3mm; rata de flujo de 1.0 mL/minuto; gradiente: 5- 95% de acetonitrilo/agua con 0.1% de FA sobre 7.75 minutos).

Los Ejemplos 2-7 se prepararon por aminación reductiva de cetonas IX con aminas V siguiendo el Procedimiento General I anterior.

## 10 Ejemplo 2

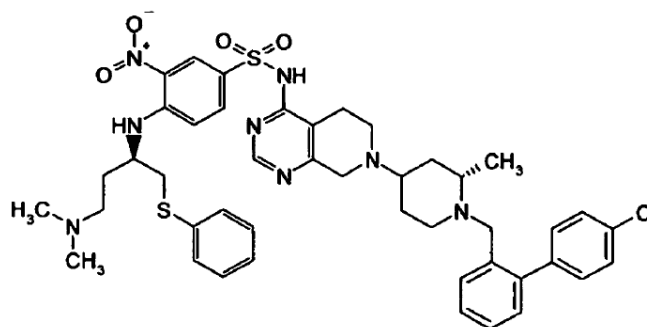
(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida:



15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ (ppm) : 8.55 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 2.29, 9.29 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.53 Hz, 2H), 7.12- 7.16 (m, 2H), 6.96- 7.00 (m, 5H), 6.72 (d, *J* = 9.54 Hz, 1H), 3.91- 4.00 (m, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.23- 3.26 (m, 1H), 3.09 (dd, *J* = 5.5, 14.5 Hz, 1H), 2.93- 3.05 (m, 4H), 2.66- 2.77 (m, 4H), 2.53- 2.58 (m, 2H), 2.37- 2.47 (m, 7H), 2.17- 2.26 (m, 2H), 1.77- 2.11 (m, 8H), 1.47- 1.62 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 6.27 Hz, 2H), 0.92 (s, 6H) ; HR- MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>) : 873.57.

## Ejemplo 3

20 N-(7-((2S)-1-((4'-clorobifenil-2-il)-metil)-2-metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida:

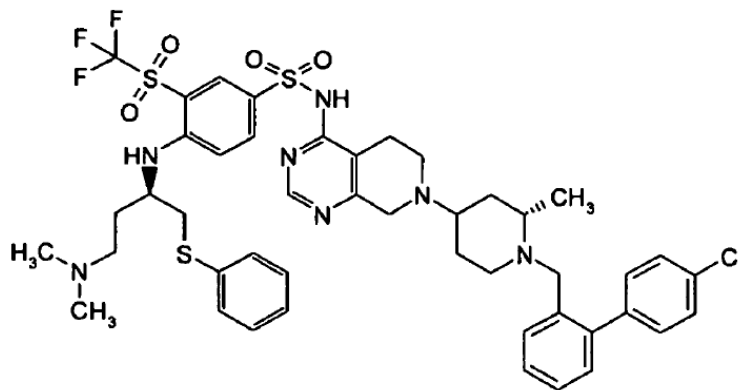


25 Se aisló como una mezcla 2:1 de diastereómeros. <sup>1</sup>H RMN del diastereómero principal (400 MHz, MeOD) δ (ppm): 8.64 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83-7.87 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 7.53 Hz, 1H), 7.22-7.42 (m, 9H), 7.07-7.11 (m, 3H), 6.79 (d, *J* = 9.03 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 13.05 Hz, 1H), 3.98-4.08 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.13-3.18 (dd, *J* = 5.5, 16.0 Hz, 1H), 2.96 (d, *J* = 13.05 Hz, 1H), 2.74-2.81 (m, 3H), 2.63-2.68 (m, 2H), 2.33-2.50 (m, 3H), 2.21

(s, 6H), 2.00-2.15 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 2H), 1.68-1.77 (m, 2H), 1.25-1.43 (m, 2H), 1.01 (d,  $J = 6.02$  Hz, 3H); HR-MS ( $m/z$ ,  $MH^+$ ): medición 855.51.

#### Ejemplo 4

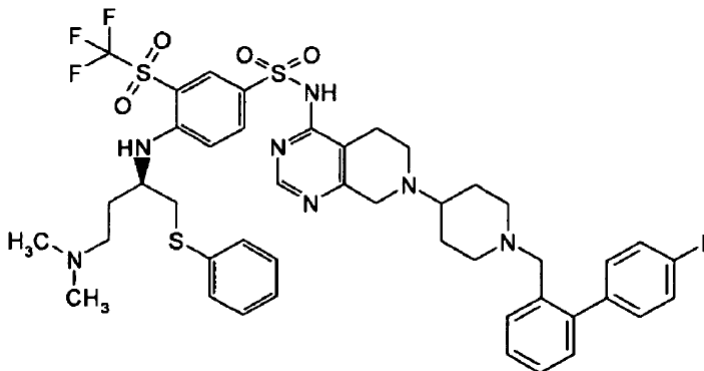
5 N-(7-((2S)-1-((4'-clorobifenil-2-il)metilo)-2-metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.



10 Se aisló como una mezcla 2.5:1 de diastereómeros.  $^1H$  RMN del diastereómero principal (400 MHz, MeOD)  $\delta$  (ppm): 8.34 (d,  $J = 2.01$  Hz, 1H), 8.11-8.25 (s, 1H), 8.0 (d,  $J = 9.54$  Hz, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.30-7.5 (m, 9H), 7.12-7.25 (m, 3H), 6.88 (d,  $J = 9.54$  Hz, 1H), 4.60-4.79 (m, 1H), 3.90-4.12 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.42-3.57 (m, 1H), 3.04-3.27 (m, 4H), 2.68-2.99 (m, 10H), 2.44-2.64 (m, 3H), 2.01-2.32 (m, 3H), 1.55-2.00 (m, 3H), 1.38 (d,  $J = 6.02$  Hz, 3H); HR-MS ( $m/z$ ,  $MH^+$ ): 942.57.

#### Ejemplo 5

(R)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-N-(7-(1-((4'-fluorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.

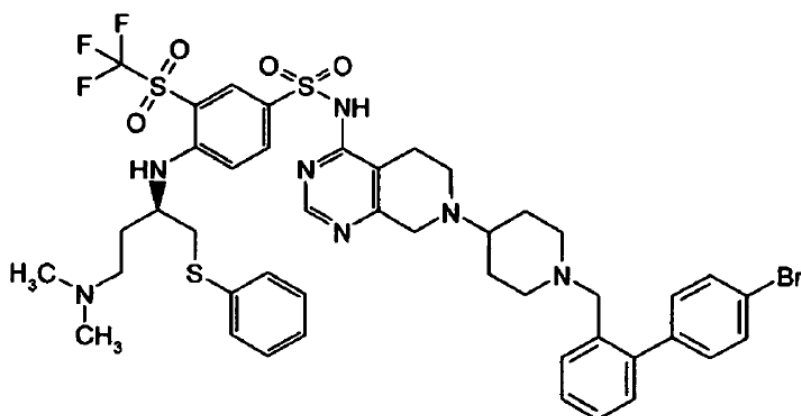


15  $^1H$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm: 8.32 (d,  $J = 12.05$  Hz, 2H), 8.01 (d,  $J = 8.53$  Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49- 7.59 (m, 2H), 7.11- 7.45 (m, 9H), 6.93 (t,  $J = 8.03$  Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.04- 4.10 (m, 1H), 3.66- 3.86 (m, 2H), 3.29- 3.42 (m, 2H), 3.08- 3.24 (m, 4H), 2.69- 3.04 (m, 5H), 2.85 (s, 6H), 2.54- 2.66 (m, 2H), 2.19- 2.31 (m, 1H), 1.99- 2.16 (m, 3H), 1.73- 1.87 (m, 2H) ; HR- MS ( $m/z$ ,  $MH^+$ ) : 912.09.

#### Ejemplo 6

20 (R)-N-(7-(1-((4'-bromobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilaminol-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.

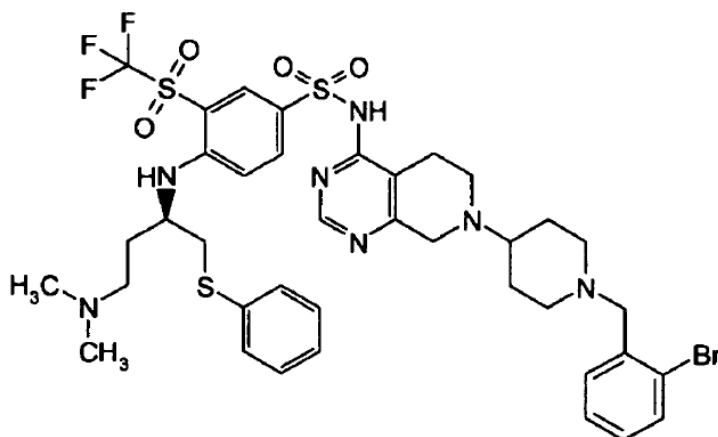




<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, Acetona- d<sub>6</sub>) δ ppm: 8.37 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.94- 7.99 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.31 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.18 Hz, 1H), 7.41- 7.44 (m, 4H), 7.32- 7.38 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.55 Hz, 2H), 7.21- 7.26 (m, 2H), 6.87- 6.90 (m, 1H), 4.10- 4.16 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.26- 3.35 (m, 2H), 3.04- 3.08 (m, 1H), 2.84 (d, *J* = 11.71 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 5.67 Hz, 2H), 2.55- 2.61 (m, 1H), 2.53 (t, *J* = 5.29 Hz, 2H), 2.40- 2.46 (m, 1H), 2.31- 2.37 (m, 1H), 2.18- 2.25 (s, 6H), 1.86- 1.97 (m, 3H), 1.78 (d, *J* = 11.33 Hz, 2H), 1.49- 1.58 (m, 2H) ; HR- MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>) : 973.01.

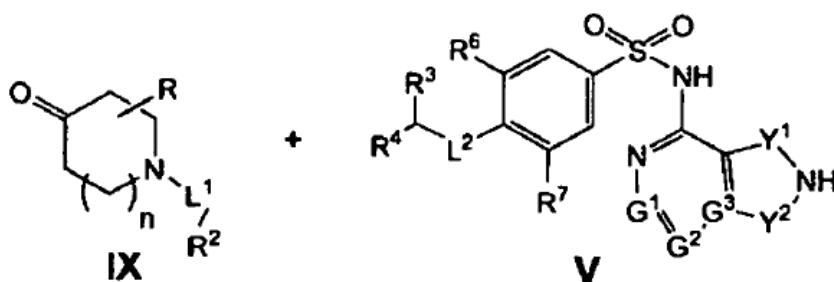
### Ejemplo 7

(R)-N-(7-(1-(2-bromobencil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) MeOD) δ (ppm) : 8.34 (d, *J* = 1.51 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 2.01, 9.03 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.53 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.53 Hz, 1H), 7.31- 7.36 (m, 3H), 7.15- 7.24 (m, 4H), 6.70 (d, *J* = 9.03 Hz, 1H), 3.87- 3.96 (m, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.11- 3.26 (m, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.91 (t, *J* = 5.77 Hz, 2H), 2.54- 2.79 (m, 5H), 2.46 (s, 6H), 1.82- 2.32 (m, 5H), 1.62- 1.74 (m, 2H) ; HR- MS (*m/z*, MH<sup>+</sup>) : 896.90.

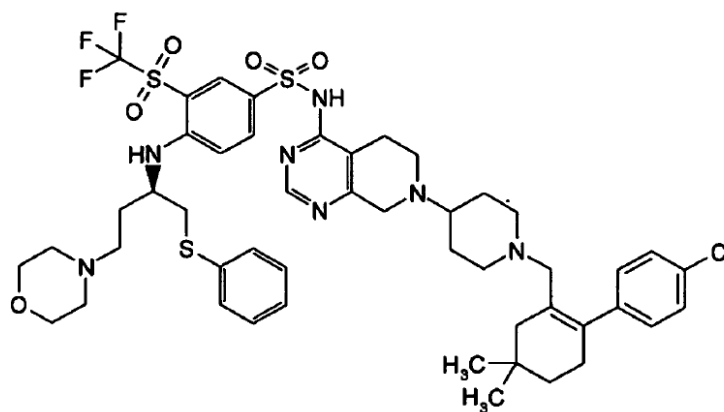
Procedimiento de Aminación Reductiva General 2



Una solución de amina **V** (1 eq), cetona **IX** (1 eq), ácido acético (1 eq), triacetoxiborohidruro de sodio (1.5 eq) y tamices moleculares (-400 mg/ mmol **V**) en DCE (12.4 mL/ mmol **V**) se agitó a 45°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celita, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel (0-100% de metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

## 5 Ejemplo 8

N{7-[2-(4-Cloro-fenil)-5,5-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido(3,4-d)pirimidin-4-il}-4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-trifluorometanosulfonilbencenosulfonamida.



10 Siguiendo el Procedimiento de Aminación Reductiva General 2 anterior, (R)- 4- (4- morfolino- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- N- (5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida (83 mg, 0.121 mmol) y 1- [2- (4- cloro- fenil)- 5, 5- dimetil- ciclohex- 1- enilmetil]- piperidin- 4- ona (40 mg, 0.121 mmol), produjeron el compuesto del título (11.4 mg, rendimiento del 9%).

15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm: 8.34 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.09- 7.27 (m, 5H), 6.79- 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96- 4.19 (m, 1H), 3.11- 3.84 (m, 9H), 2.49- 2.96 (m, 10H), 2.38 (bs, 2H), 1.62- 2.22 (m, 8H), 1.55 (bs, 2H.), 1.29 (bs, 4H), 1.05 (bs, 6H), 0.9 (s, 2H)

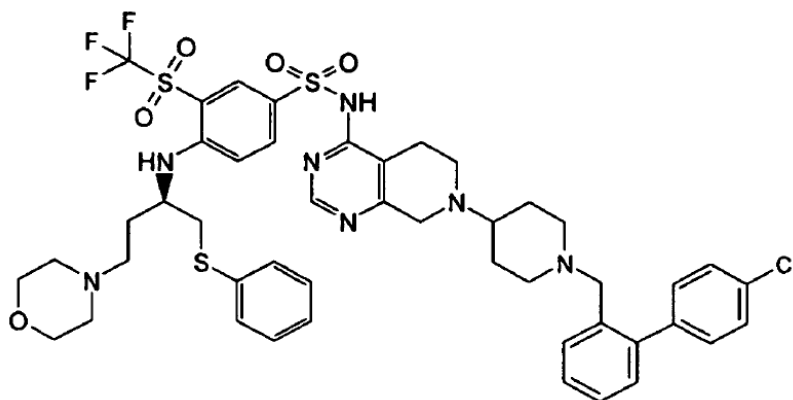
TOF MS ES+ (M+H<sup>+</sup>): 1002.47

Tiempo de retención de HPLC: 1.84 minutos (Sistema de HPLC Agilent 1100; columna C18 Inertsil ODS3 100 x 3mm; rata de flujo de 1.0 mL/ minuto; gradiente de 5- 95% de acetonitrilo/agua con FA al 0.1%).

20 Los Ejemplos 9-64 se prepararon por aminación reductiva de cetonas IX con aminas V siguiendo el Procedimiento General 2 anterior.

## Ejemplo 9

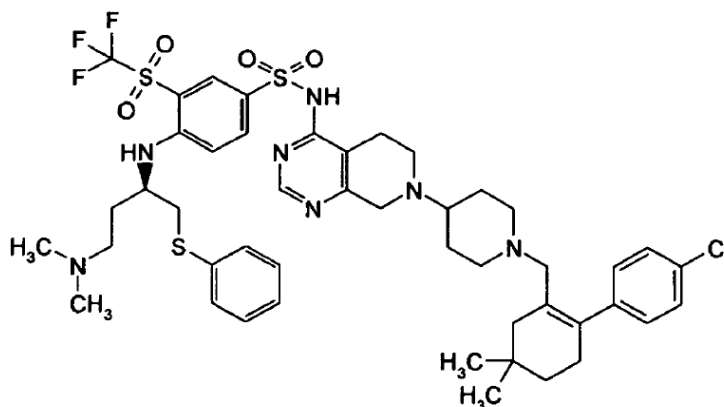
(R)-N-(7-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm: 8.47 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (s, 1 H), 7.95 (d, *J* = 8.46 Hz, 1H), 7.10- 7.50 (m, 13H), 6.90 (d, *J* = 9.35 Hz, 1H), 4.30- 4.15 (m, 1H), 3.86- 3.92 (m, 2H), 3.83- 3.86 (m, 2H), 3.69- 3.80 (m, 4H), 3.23- 3.42 (m, 2 H), 3.11- 3.21 (m, 4H) 2.80- 2.87 (m, 2H), 2.04- 2.63 (m, 13H), 1.67- 1.96 (m, 2 H) ; TOF MS ES+ (M+H<sup>+</sup>): 970.29.

## 5 Ejemplo 10

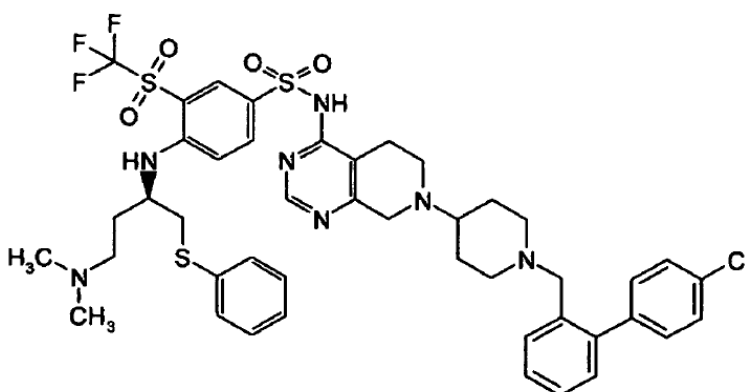
(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.



10 <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ ppm: 8.30 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97 (dd, *J* = 2.1, 8.1 Hz, 1 H), 7.39- 7.30 (m, 4H), 7.25- 7.13 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.87- 3.98 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.23 (dd, *J* = 4.8, 14.2 Hz, 1H), 3.06- 3.18 (m, 5H) 2.78- 2.88 (m, 2H), 2.50- 2.75 (m, 5H) 2.45 (s, 6H), 2.26- 2.37 (m, 2H), 2.05- 2.24 (m, 3H), 2.01 (bs, 2H), 1.82- 1.98 (m, 3H), 1.59- 1.75 (m, 2H), 1.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H) ; TOF MS ES+ (M+H<sup>+</sup>) : 960.34.

## Ejemplo 11

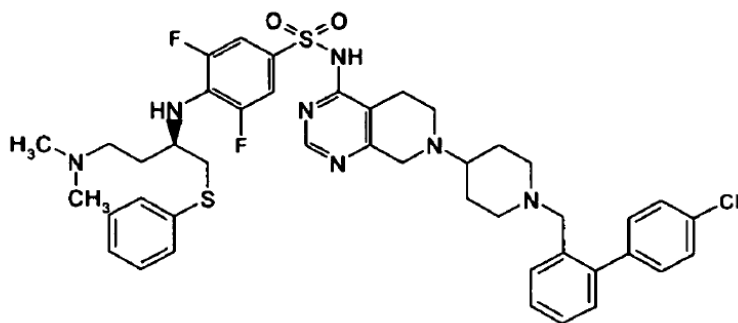
15 (R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.



20 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm: 8.31 (d, *J* = 2.05 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90- 7.95 (m, 1H), 7.10- 7.52 (m, 13H), 6.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.81- 3.96 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.20 (dd, *J* = 5.1, 16.0 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 5.1, 16.0 Hz, 1H), 2.75- 2.89 (m, 4H), 2.68- 2.79 (m, 2H), 2.26- 2.45 (m, 3H), 2.19 (s, 6H, ), 1.96- 2.08 (m, 1H), 1.79- 1.88 (m, 4H), 1.68- 1.79 (m, 1H), 1.44- 1.59 (m, 2H) ; TOF MS ES+ (M+H<sup>+</sup>) : 928.28.

## Ejemplo 12

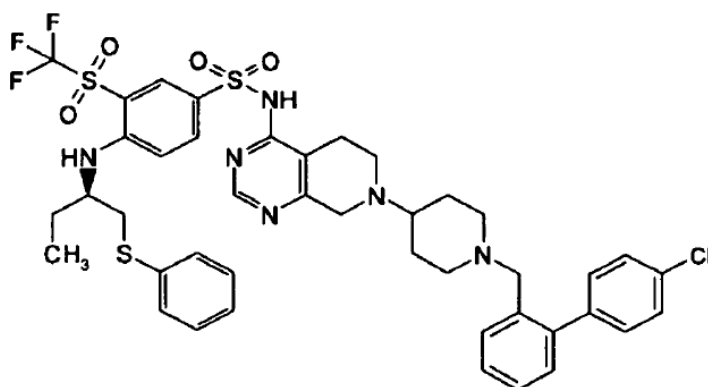
(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-y)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3,5-difluorobencenosulfonamida



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, cloroformo-  $d$ )  $\delta$  ppm 1.38- 1.55 (m, 2 H) 1.62- 2.00 (m, 7 H) 2.20 (s, 6 H) 2.25- 2.56 (m, 5 H) 2.67 (t,  $J=5.56$  Hz, 2 H) 2.77 (d,  $J=11.12$  Hz, 2 H) 2.98 (dd,  $J=13.39$ , 7.33 Hz, 1 H) 3.13 (dd,  $J=13.14$ , 4.55 Hz, 1 H) 3.26 (s, 2 H) 3.46- 3.61 (m, 2 H) 4.01 (br. s., 1 H) 5.47 (br. s., 1 H) 7.01- 7.50 (m, 15 H) 8.05 (s, 1 H) TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ) : 832.31 Tiempo de retención= 3.09 minutos.

### Ejemplo 13

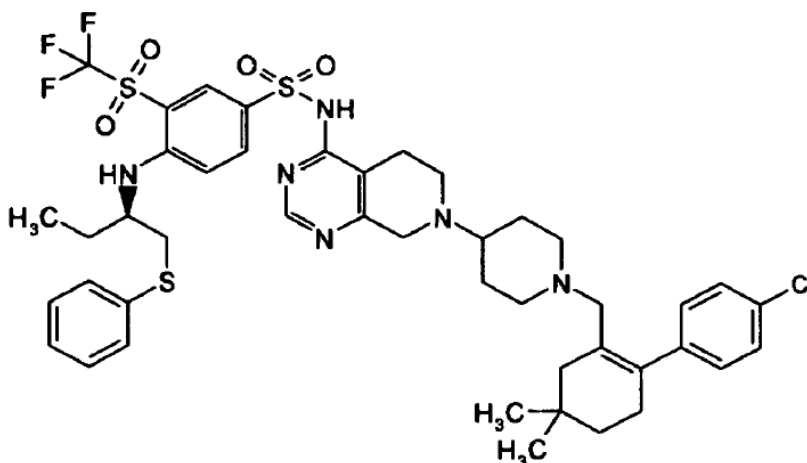
N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida



10 TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 885.24; Tiempo de retención= 4.86 minutos.

### Ejemplo 14

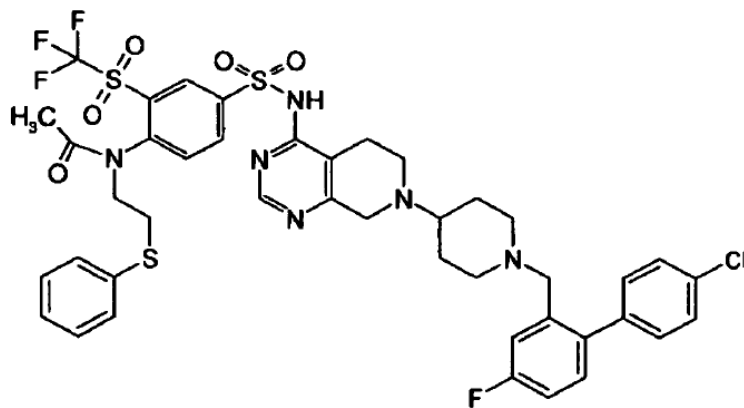
N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5, 6, 7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 917.29; Tiempo de retención= 5.19 minutos

#### Ejemplo 15

N-(4-(N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenil)-N-(2-(feniltio)etilo)acetamida

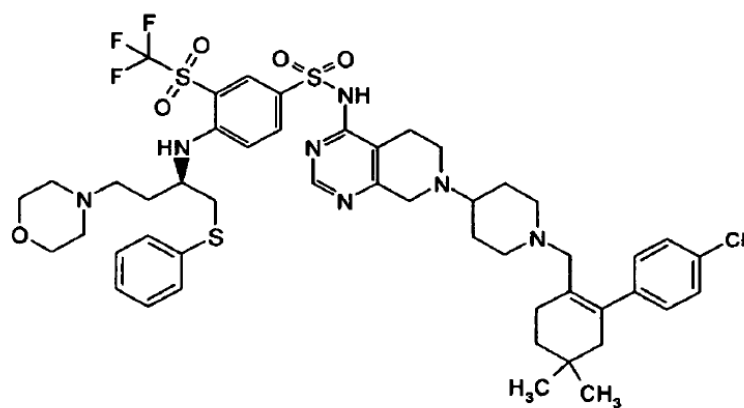


5

TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 917.20; Tiempo de retención de HPLC = 4.55 minutos.

#### Ejemplo 16

(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida

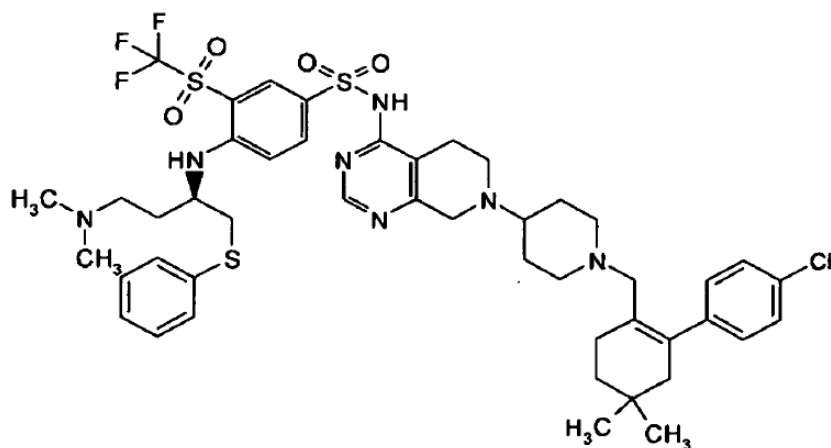


10

TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 1002.35; Tiempo de retención de HPLC = 3.75 minutos.

#### Ejemplo 17

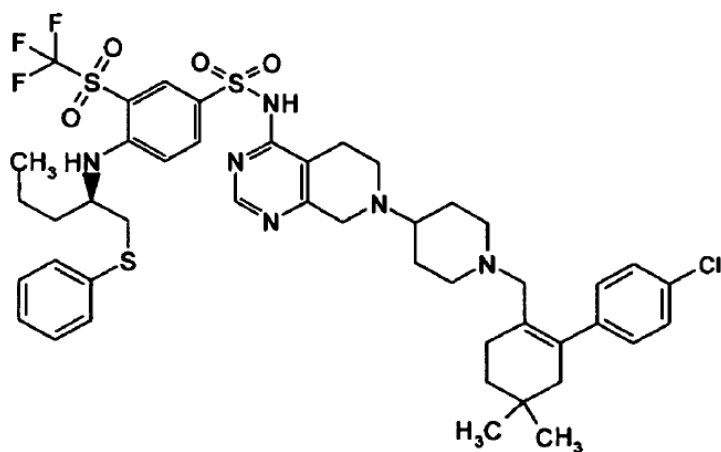
(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 960.35; Tiempo de retención de HPLC = 3.68 minutos.

### Ejemplo 18

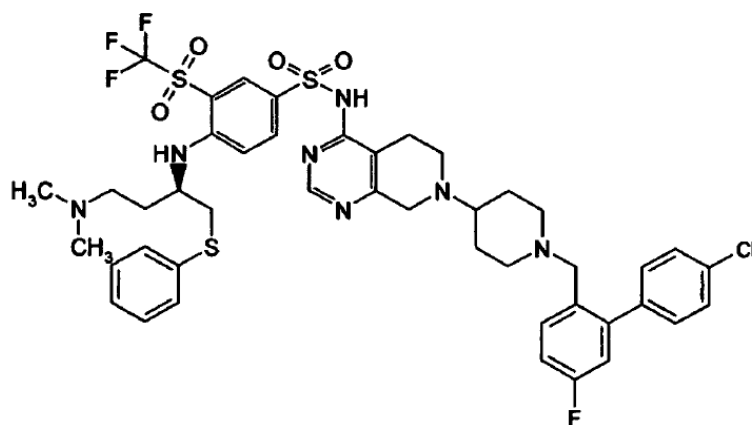
5 N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)pentan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 931.31; Tiempo de retención de HPLC = 5.33 minutos.

### Ejemplo 19

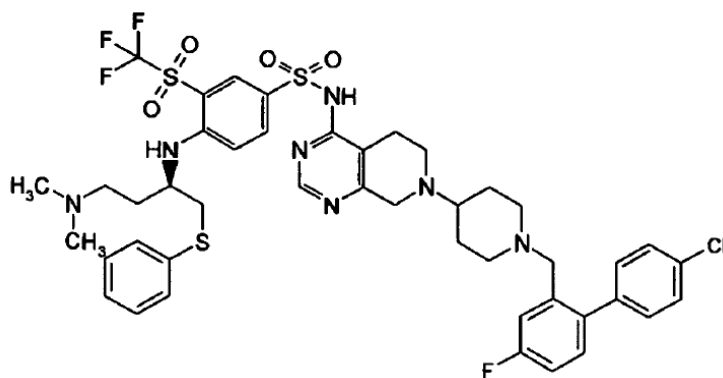
10 (R)-N-(7-(1-((4'-cloro-5-fluorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 946.27; Tiempo de retención de HPLC = 3.56 minutos.

### Ejemplo 20

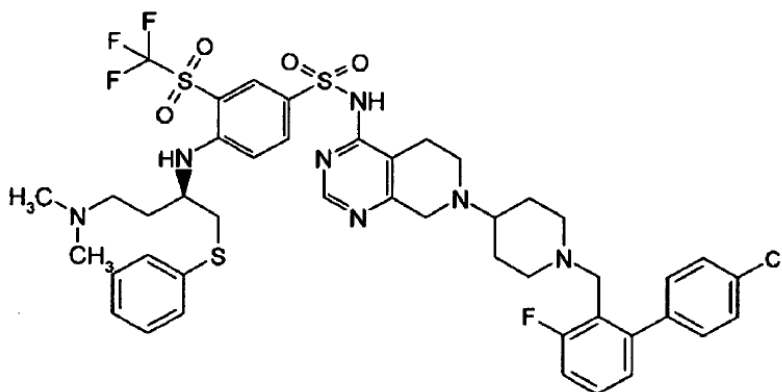
5 (R)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 946.26; Tiempo de retención de HPLC = 3.46 minutos.

### Ejemplo 21

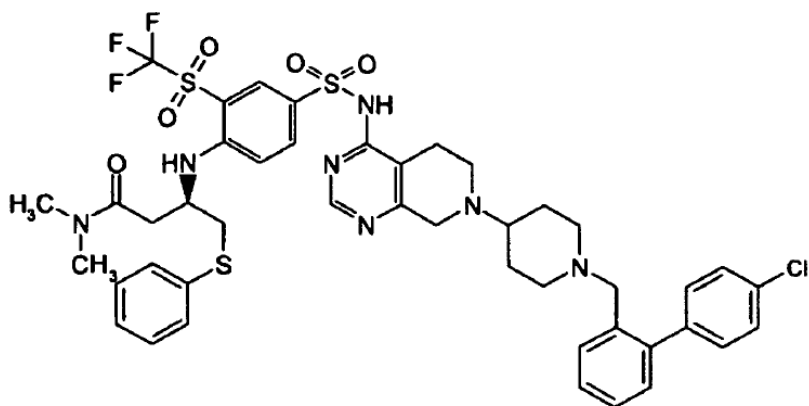
10 (R)-N-(7-(1-((4'-cloro-3-fluorobifenil-2-il)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 946.26; Tiempo de retención de HPLC = 3.37 minutos.

### Ejemplo 22

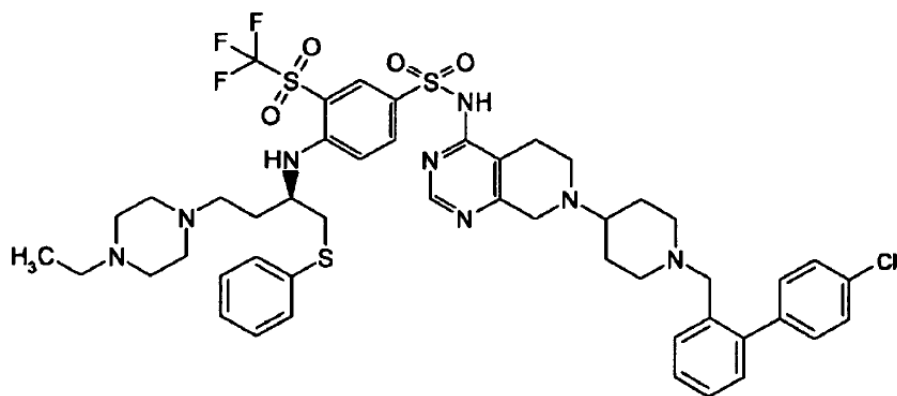
(R)-3-(4-(N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)-N,N-dimetil-4-(feniltio)butanamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 855.29; Tiempo de retención de HPLC = 4.03 minutos.

## 5 Ejemplo 23

N-{7-[1-(4'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-4[(R)-3-(4-etilpiperazin-1-il)-1-fenilsulfanilmetil-propilamino]-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida

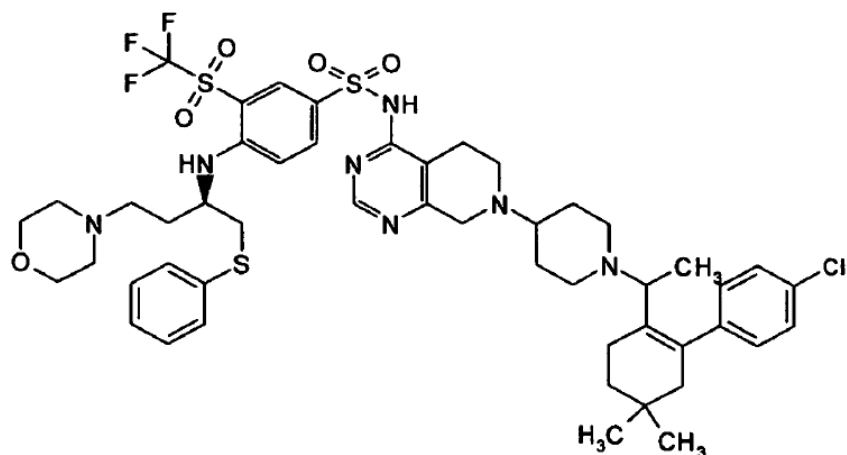


TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 997.33; Tiempo de retención de HPLC = 3.46 minutos.

## 10 Ejemplo 24

N-(7-(1-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etilo)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida

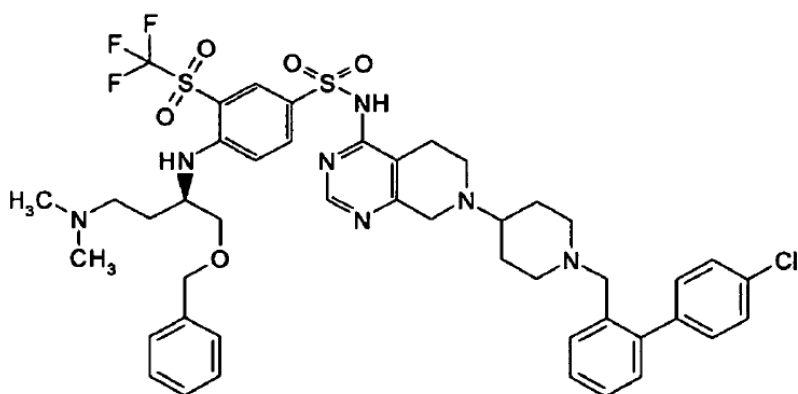




TOF MS ES+ (M+N+): 1016.36; Tiempo de retención de HPLC = 3.69 minutos.

#### Ejemplo 25

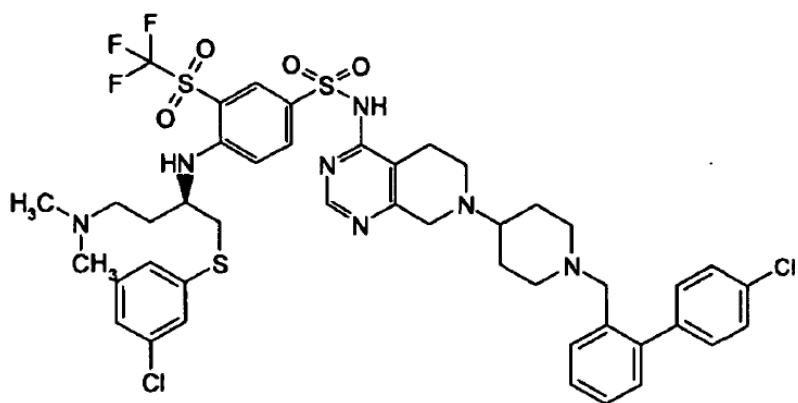
5 4-((R)-1-Benciloximetil-3-dimetilamino-propilamino)-N-{7-[1-(4'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida



TOF MS ES+ (M+H<sup>+</sup>): 926.31; Tiempo de retención de HPLC = 3.42 minutos.

#### Ejemplo 26

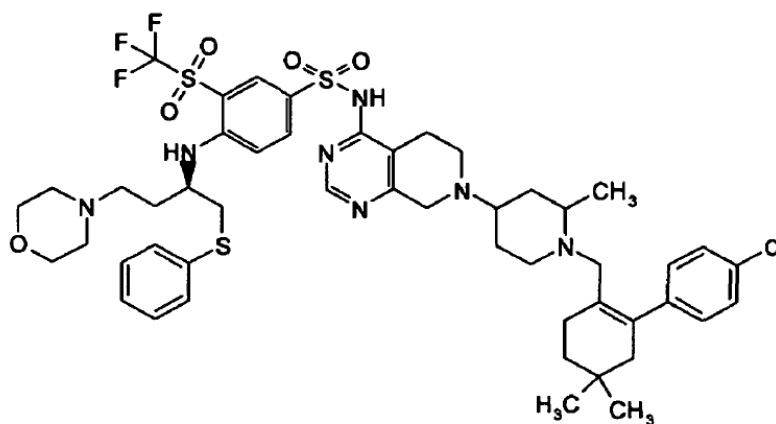
10 N-{7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-4-[(R)-1-(3-clorofenilsulfanilmetil)-3-dimetilamino-propilamino]-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 962.24; Tiempo de retención de HPLC = 3.47 minutos.

#### Ejemplo 27

N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-2-metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida

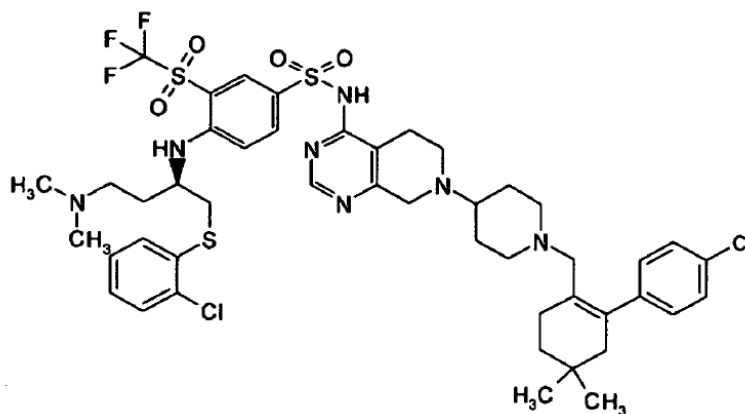


5

TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 1016.36; Tiempo de retención de HPLC = 3.76 minutos.

#### Ejemplo 28

(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-clorofeniltio)-4-(dimetilamino)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



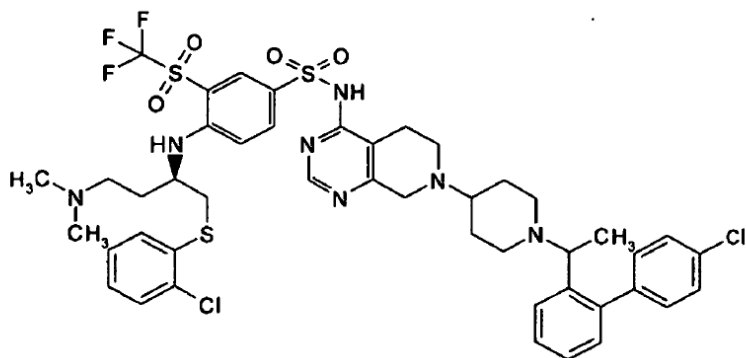
10

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.00 (s, 6 H) 1.44- 1.58 (m, 2 H) 1.58- 1.75 (m, 2 H) 1.82- 1.98 (m, 3 H) 2.01- 2.20 (m, 5 H) 2.26 (br. s., 2 H) 2.43 (s, 6 H) 2.52 (t,  $J=11.12$  Hz, 1H) 2.57- 2.74 (m, 4 H) 2.74- 2.86 (m, 2 H) 3.02- 3.25 (m, 5 H) 3.25- 3.37 (m, 1 H) 3.54 (s, 2 H) 3.99 (dd,  $J=8.34, 4.80$  Hz, 1 H) 6.78 (d,  $J=9.60$  Hz, 1H) 7.06 (d,  $J=8.59$  Hz, 2H) 7.09- 7.18 (m, 2 H) 7.27- 7.37 (m, 3 H) 7.37- 7.49 (m, 1 H) 7.99 (dd,  $J=9.09, 2.02$  Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.36 (d,  $J=2.02$  Hz, 1 H) TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ) : 994.29; Tiempo de retención de HPLC = 3.69 minutos.

15

#### Ejemplo 29

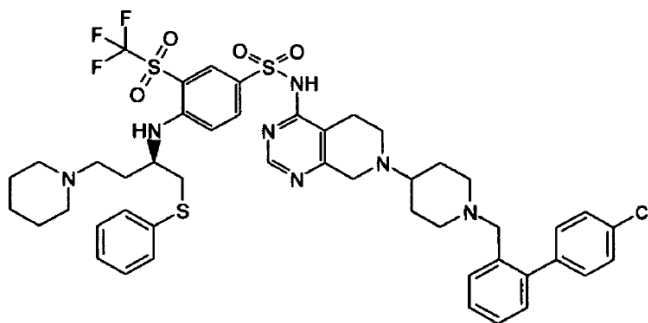
N-(7-(1-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-1-(2-clorofeniltio)-4-(dimetilamino)butan-2-ilaminol-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



1 H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.44 (d,  $J=6.57$  Hz, 3 H) 1.47- 1.57 (m, 1 H) 1.57- 1.71 (m, 1 H) 1.77- 2.21 (m, 6 H) 2.42- 2.56 (m, 7 H) 2.58- 2.86 (m, 6 H) 2.90 (d,  $J=10.11$  Hz, 1 H) 3.13- 3.27 (m, 2 H) 3.27- 3.37 (m, 1 H) 3.56 (s, 2 H) 3.73 (q,  $J=6.57$  Hz, 1 H) 3.94- 4.06 (m, 1 H) 6.78 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H) 7.07- 7.17 (m, 2 H) 7.17- 7.38 (m, 5 H) 7.38- 7.50 (m, 4 H) 7.63 (d,  $J=6.57$  Hz, 1 H) 7.99 (dd,  $J=9.09, 2.53$  Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.36 (d,  $J=2.53$  Hz, 1 H) TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ) : 976.25; Tiempo de retención de HPLC = 3.49 minutos.

### Ejemplo 30

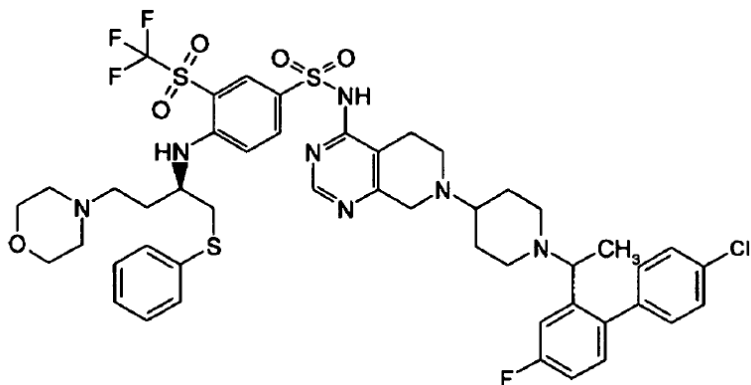
(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(piperidin-1-il)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 968.31; Tiempo de retención de HPLC = 3.48 minutos.

### Ejemplo 31

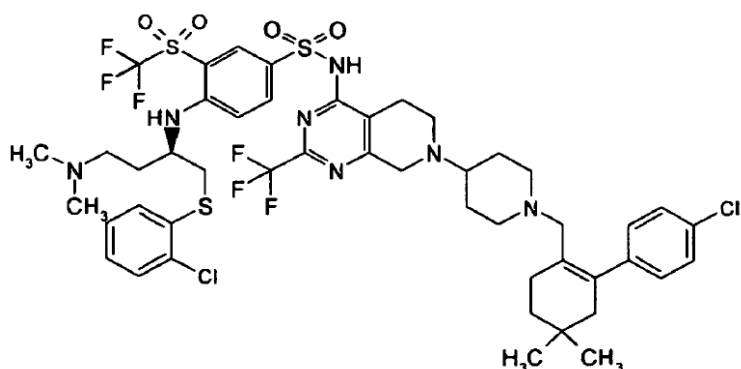
N-(7-(1-(1-(4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)fenil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-morfolino-l-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 1002.29; Tiempo de retención de HPLC = 4.26 minutos.

### Ejemplo 32

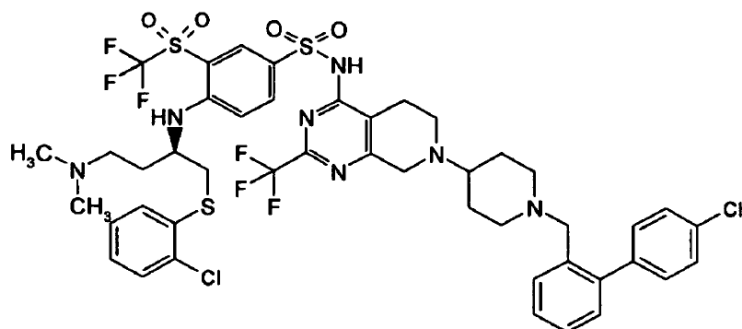
(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-clorofeniltio)-4-(dimetilamino)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 1062.28; Tiempo de retención de HPLC = 4.09 minutos.

### 5 Ejemplo 33

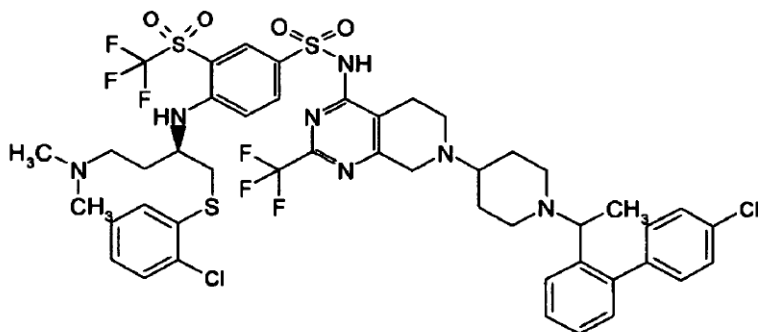
(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metilo)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-clorofeniltio)-4-(dimetilamino)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 1030.22; Tiempo de retención de HPLC = 3.83 minutos.

### 10 Ejemplo 34

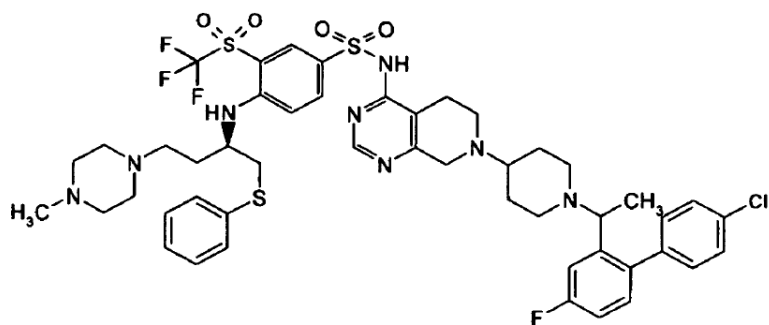
N-(7-(1-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-1-(2-clorofeniltio)-4-(dimetilamino)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 1044.24; Tiempo de retención de HPLC = 4.58 minutos.

### 15 Ejemplo 35

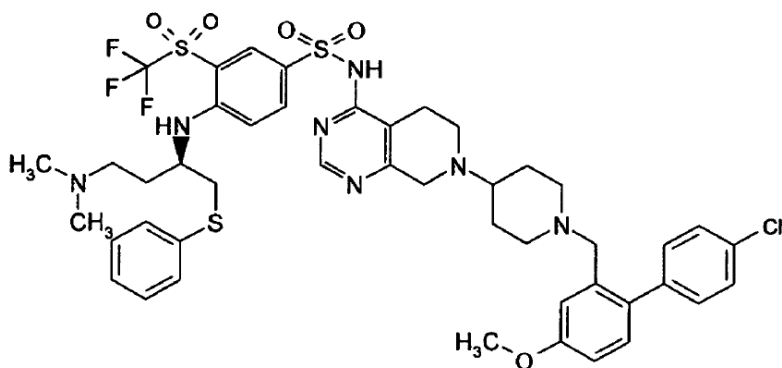
N-(7-(1-(1-(4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)etil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 1033.32; Tiempo de retención de HPLC = 4.15 minutos.

### 5 Ejemplo 36

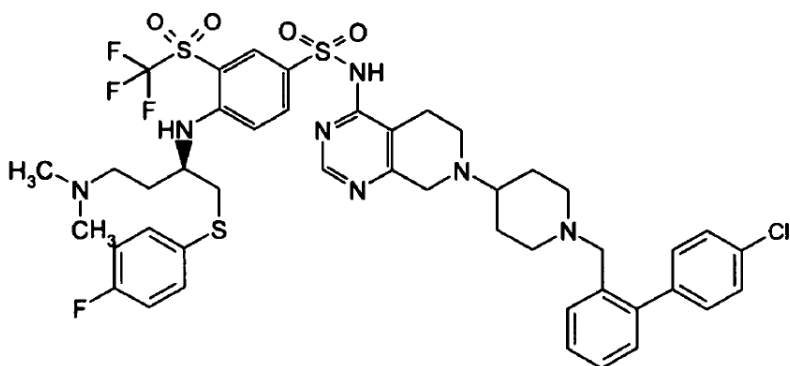
(R)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-metoxibifenil-2-il)metilo)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 958.28; Tiempo de retención de HPLC = 3.57 minutos.

### 10 Ejemplo 37

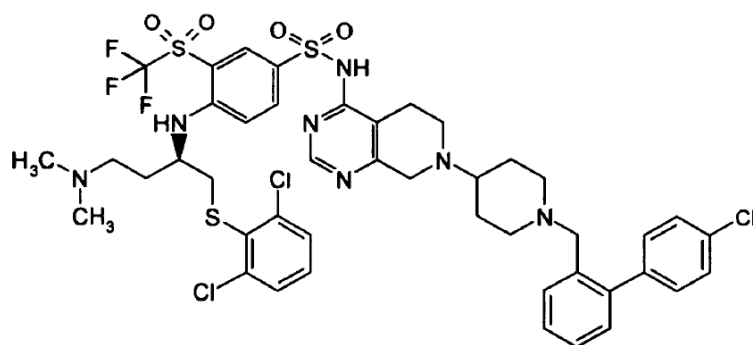
N-{7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-4-[(R)-3-dimetilamino-1-(4-fluoro-fenilsulfanilmetil)-propilamino]-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 946.26; Tiempo de retención de HPLC = 3.39 minutos.

### 15 Ejemplo 38

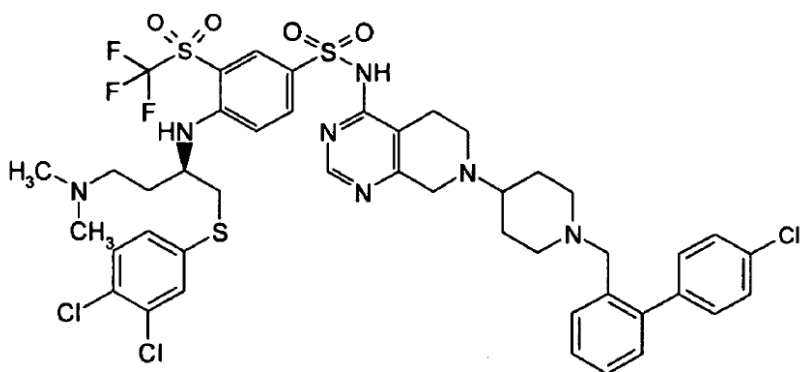
(R)-N-(7-(1-((4'-chlorobifenil-2-il)metilo)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2,6-diclorofeniltio)-4-(dimetilamino) butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida



- 1 H NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.49- 1.65 (m, 2 H) 1.82- 2.00 (m, 3 H) 2.05 (t,  $J=11.12$  Hz, 2 H) 2.11- 2.25 (m, 1 H) 2.46- 2.60 (m, 7 H) 2.66 (t,  $J=4.80$  Hz, 2 H) 2.68- 2.84 (m, 2 H) 2.84- 2.98 (m, 4 H) 3.09- 3.20 (m, 1 H) 3.20- 3.29 (m, 1 H) 3.57 (s, 2 H) 3.61 (s, 2 H) 3.81 (dd,  $J=8.08, 5.05$  Hz, 1 H) 6.59 (d,  $J=9.60$  Hz, 1 H) 7.20- 7.29 (m, 2 H) 7.31- 7.46 (m, 8 H) 7.49- 7.56 (m, 1 H) 7.95 (dd,  $J=9.09, 2.02$  Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.34 (d,  $J=2.02$  Hz, 1 H) TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 996.20; Tiempo de retención de HPLC = 3.55 minutos.

#### Ejemplo 39

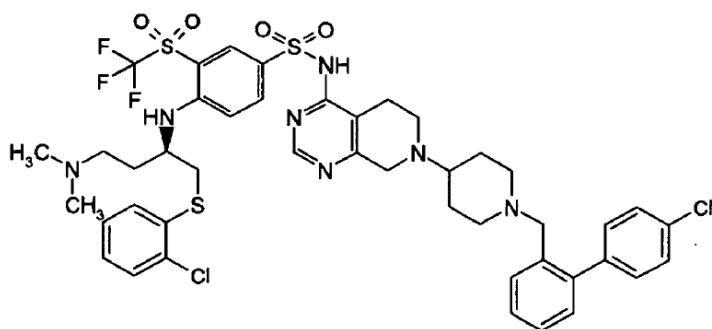
- 10 N-{7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-4-((R)-1-(3,4-diclorofenilsulfanilmetil)-3-dimetilamino-propilamino)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 996.19; Tiempo de retención de HPLC = 3.55 minutos.

#### Ejemplo 40

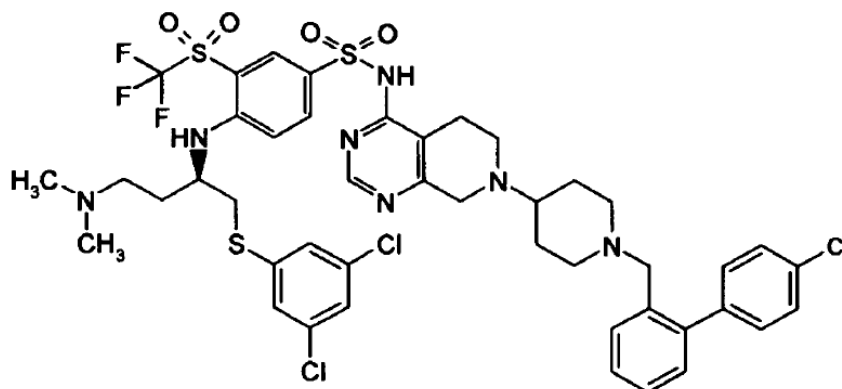
- 15 (R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metilo)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-clorofeniltio)-4-(dimetilamino) butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1.46 (t, J=10.36 Hz, 2 H) 1.58- 1.88 (m, 4 H) 1.89- 2.01 (m, 1 H) 2.11 (s, 6 H) 2.15- 2.44 (m, 4 H) 2.49 (br. s., 2 H) 2.67 (br. s., 2 H) 2.71- 2.84 (m, 2 H) 2.89- 3.11 (m, 2 H) 3.25 (s, 2 H) 3.45- 3.57 (m, 2 H) 3.57- 3.66 (m, 1 H) 3.75- 3.92 (m, 1 H) 6.53 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 7.04- 7.44 (m, 12 H) 7.62 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.08 (br. s., 1 H) 8.22 (s, 1 H) TOF MS ES+ (M+H<sup>+</sup>) : 962.24; Tiempo de retención de HPLC = 3.45 minutos.

#### Ejemplo 41

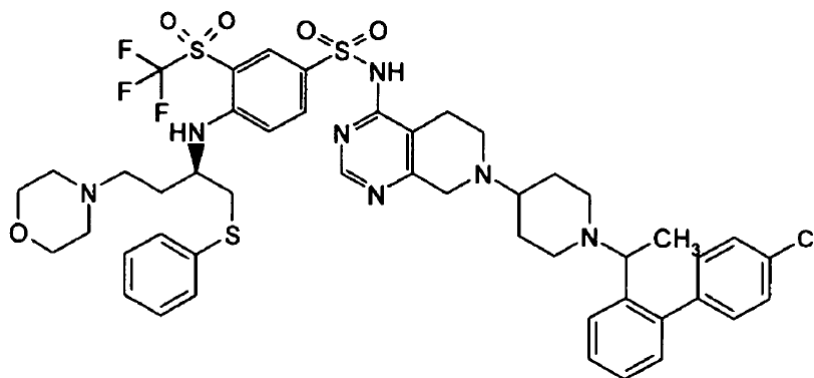
(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metilo)piperidin-4-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(3,5-diclorofeniltio)-4-(dimetilamino) butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.47- 1.65 (m, 2 H) 1.82- 1.96 (m, 3 H) 1.96- 2.14 (m, 3H) 2.40- 2.57 (m, 7 H) 2.57- 2.77 (m, 4 H) 2.81- 2.96 (m, 4 H) 3.19- 3.29 (m, 1 H) 3.35- 3.44 (m, 1 H) 3.54 (s, 2 H) 3.59 (s, 2 H) 4.04 (dd, J=8.34, 4.80 Hz, 1 H) 6.92 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 7.13 (s, 1 H) 7.19- 7.28 (m, 3 H) 7.30- 7.46 (m, 6 H) 7.52 (d, J=6.57 Hz, 1 H) 8.08 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.41 (d, J=2.02 Hz, 1 H) TOF MS ES+ (M+H<sup>+</sup>) : 996.19; Tiempo de retención de HPLC = 3.60 minutos.

#### Ejemplo 42

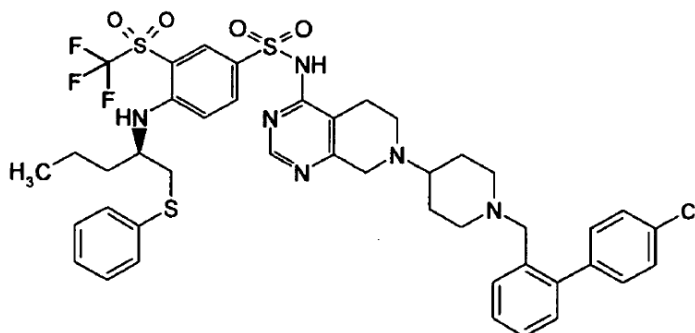
N-(7-(1-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida



TOF MS ES+ (M+H<sup>+</sup>): 984.30; Tiempo de retención de HPLC = 6.97 minutos.

#### Ejemplo 43

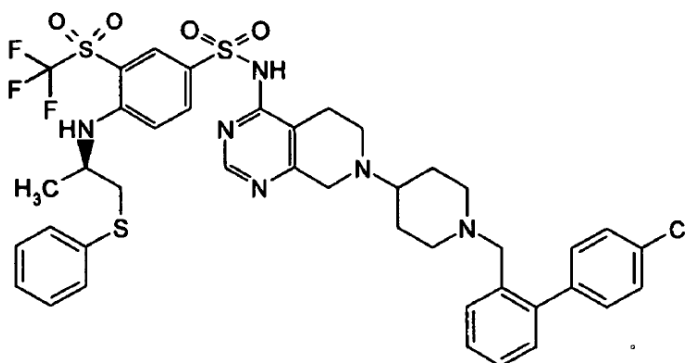
(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)pentan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl) benzenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 899.25; Tiempo de retención de HPLC = 5.02 minutos.

#### Ejemplo 44

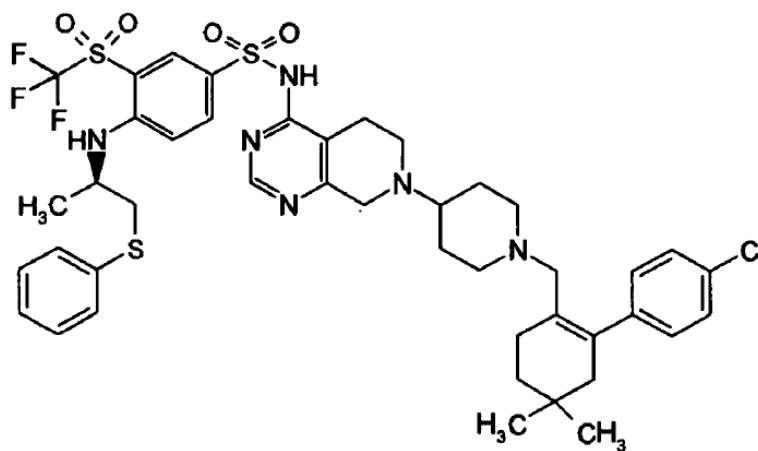
5 N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)propan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl) bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 871.21; Tiempo de retención de HPLC = 4.75 minutos.

#### Ejemplo 45

10 N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)propan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl) bencenosulfonamida

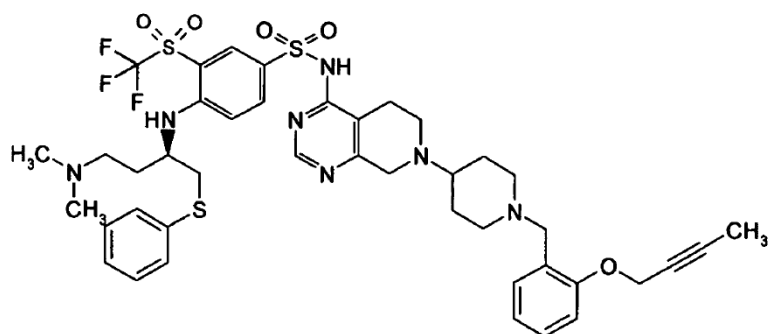


TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 903.28; Tiempo de retención de HPLC = 5.07 minutos.

#### Ejemplo 46



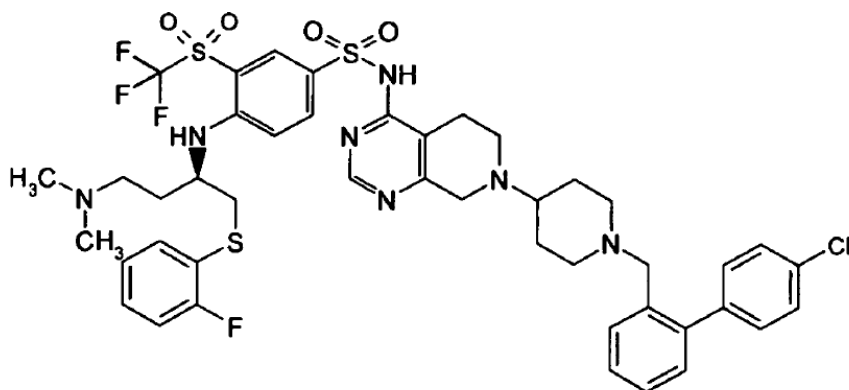
(R)-N-(7-(1-(2-(but-2-yniloxy)encil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(fenilitio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 886.31; Tiempo de retención de HPLC = 3.07 minutos.

## 5 Ejemplo 47

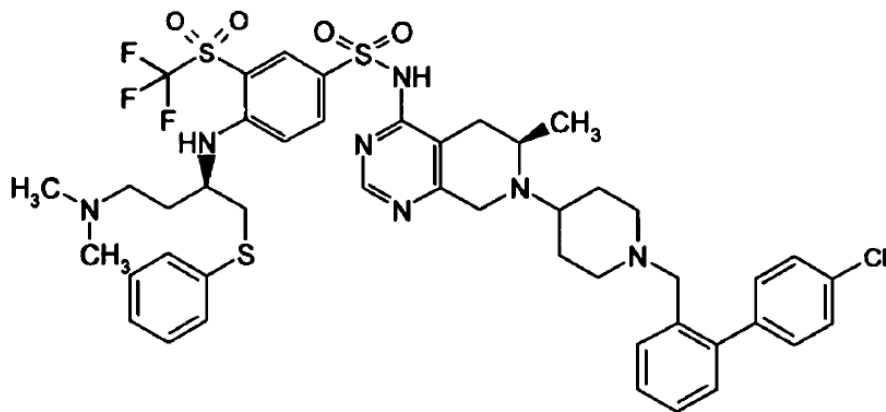
N-{7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-4-[(R)-3-dimetilamino-1-(2-fluoro-fenilsulfanilmetil)-propilamino]-3-trifluorometanosulfonil-benceno sulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 946.26; Tiempo de retención de HPLC = 3.36 minutos.

## 10 Ejemplo 48

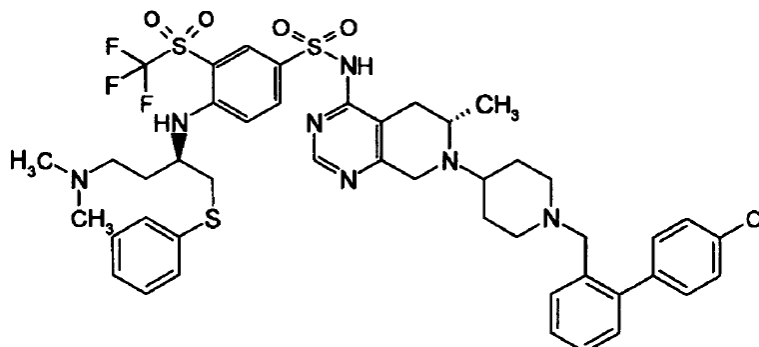
N-((S)-7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-3-dimetilamino-1-metilsulfanilmetil-propilamino)-3 trifluorometanosulfonil-benceno sulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 942.29; Tiempo de retención de HPLC = 3.42 minutos.

**Ejemplo 49**

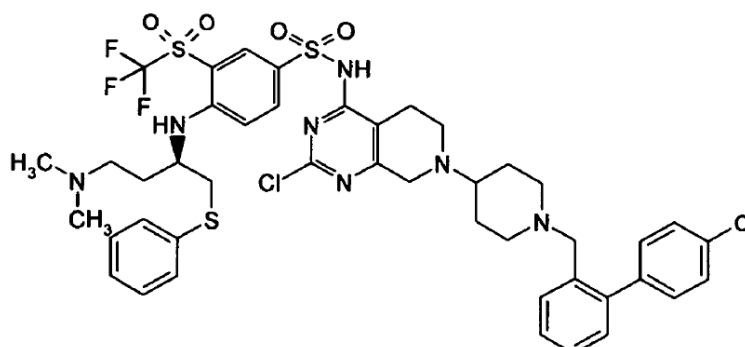
N-((R)-7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-3-dimetilamino-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida



5 TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 942.29; Tiempo de retención de HPLC = 3.42 minutos.

**Ejemplo 50**

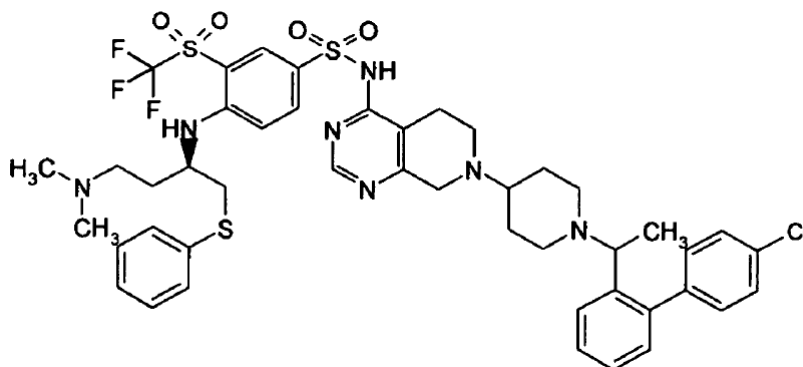
(R)-N-(2-cloro-7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl) bencenosulfonamida



10 TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 962.24; Tiempo de retención de HPLC = 3.58 minutos.

**Ejemplo 51**

N-(7-(1-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida

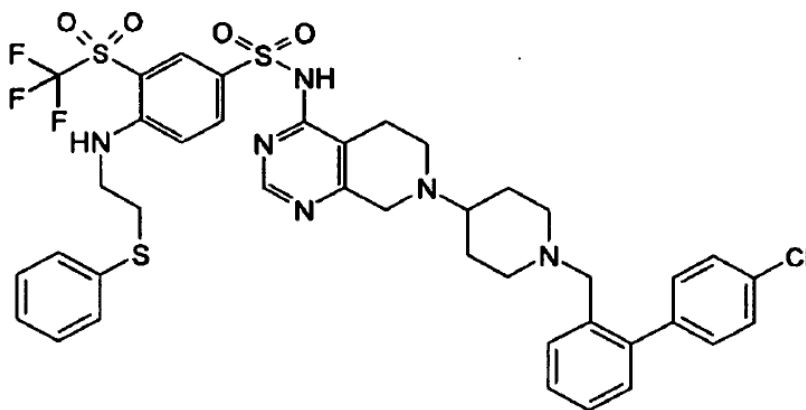


15 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, J = 2.02 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 7.07, 2.02 Hz, 1 H), 7.56 (d, J = 8.08 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.59 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 8.59 Hz, 1H), 7.36- 7.26 (m, 7H), 7.21 (d, J = 7.07 Hz, 1H), 7.15

(d,  $J = 6.57$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.59$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 9.60$  Hz, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.72- 2.62 (m, 3H), 2.47- 2.33 (m, 8H), 1.96 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.21 (d,  $J = 6.57$  Hz, 3H) ; TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ) : 942.28; Tiempo de retención de HPLC = 3.41 minutos.

#### Ejemplo 52

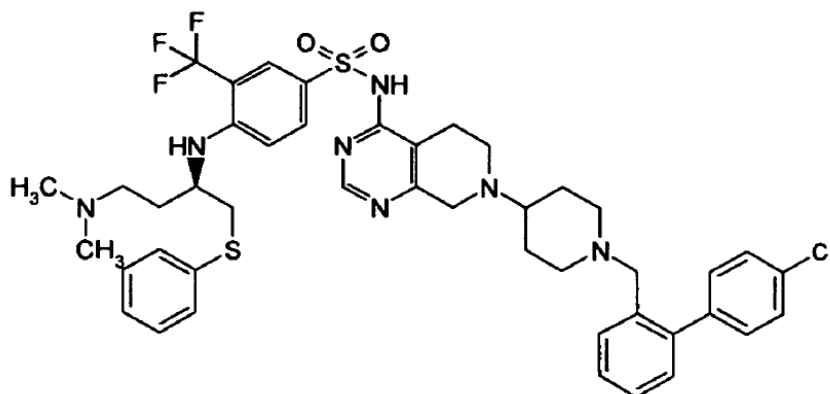
- 5 N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(2-(feniltio) etilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl) bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 857.20; Tiempo de retención de HPLC = 4.62 minutos.

#### Ejemplo 53

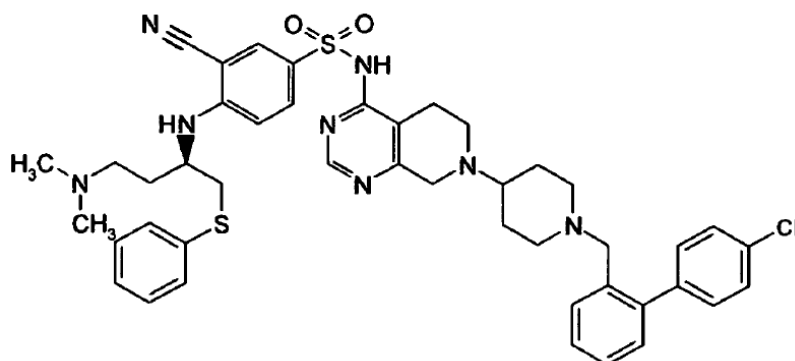
- 10 (R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 864.31; Tiempo de retención de HPLC = 3.26 minutos.

#### Ejemplo 54

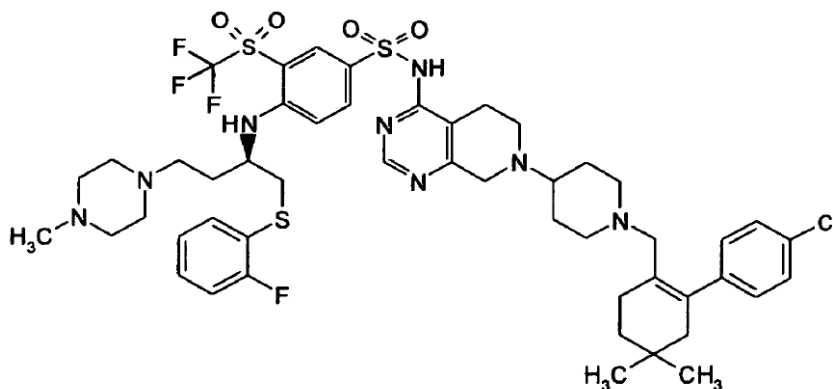
- 15 (R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciano-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino) bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 821.32; Tiempo de retención de HPLC = 3.05 minutos.

### Ejemplo 55

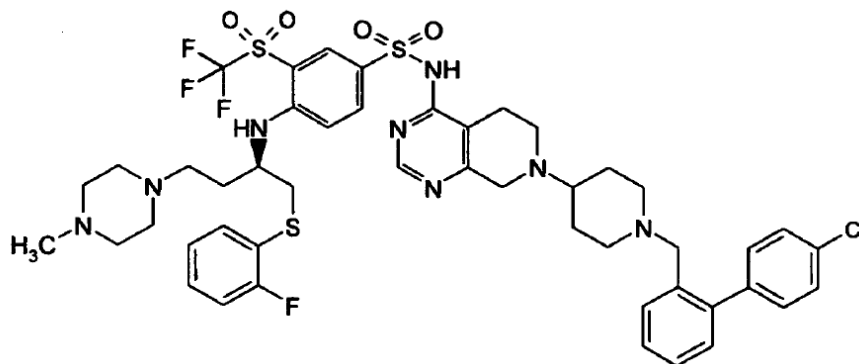
5 (R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-fluorofeniltio-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl) bencenosulfonamida



10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 1.01 (s, 6 H) 1.46- 1.58 (m, 2 H) 1.60- 1.82 (m, 3 H) 1.87- 1.99 (m, 2 H) 1.99- 2.13 (m, 3 H) 2.13- 2.31 (m, 4 H) 2.31- 2.76 (m, 16 H) 2.81 (t,  $J=5.81$  Hz, 2 H) 3.06- 3.27 (m, 6 H) 3.55 (s, 2 H) 3.98 (dd,  $J=8.59, 4.55$  Hz, 1 H) 6.70- 6.84 (m, 1 H) 6.96- 7.13 (m, 4 H) 7.17- 7.29 (m, 1 H) 7.29- 7.43 (m, 3 H) 7.97 (dd,  $J=9.09, 2.02$  Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.34 (d,  $J=2.53$  Hz, 1 H) TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ) : 1033.37; Tiempo de retención de HPLC = 3.74 minutos.

### Ejemplo 56

(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-fluorofeniltio-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl) bencenosulfonamida

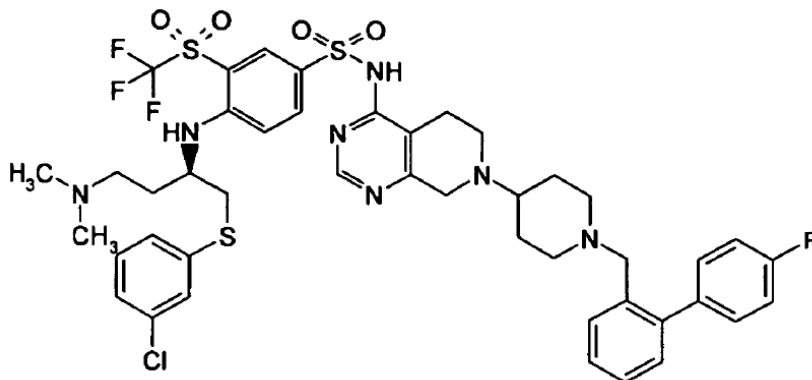


<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.47- 1.67 (m, 2 H) 1.73 (d, *J*=6.06 Hz, 1 H) 1.87 (br. s., 2 H) 2.04 (t, *J*=10.86 Hz, 3 H) 2.28- 2.82 (m, 16 H) 2.83- 3.01 (m, 4 H) 3.04- 3.26 (m, 2 H) 3.58 (d, *J*=17.68 Hz, 4 H) 3.89- 4.05 (m, 1 H) 6.70- 6.85 (m, 2 H) 6.95- 7.11 (m, 2 H) 7.17- 7.30 (m, 2 H) 7.30- 7.47 (m, 6 H) 7.47- 7.59 (m, 1 H) 7.97 (dd, *J*=9.35, 2.27 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.33 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H) TOF MS ES+ (*M*+*H*<sup>+</sup>) : 1001.31; Tiempo de retención de HPLC = 3.43 minutos.

5

**Ejemplo 57**

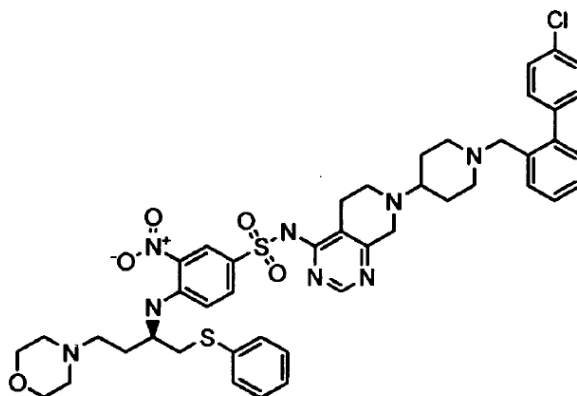
N-{7-[1-(4'-Fluoro-bifenil-2-ilmetil-piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il]-4-((*R*)-1-(3-clorofenilsulfanilmetil)-3-dimetilamino-propilamino]-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida



10 TOF MS ES+ (*M*+*H*<sup>+</sup>): 946.27; Tiempo de retención de HPLC = 3.36 minutos.

**Ejemplo 58**

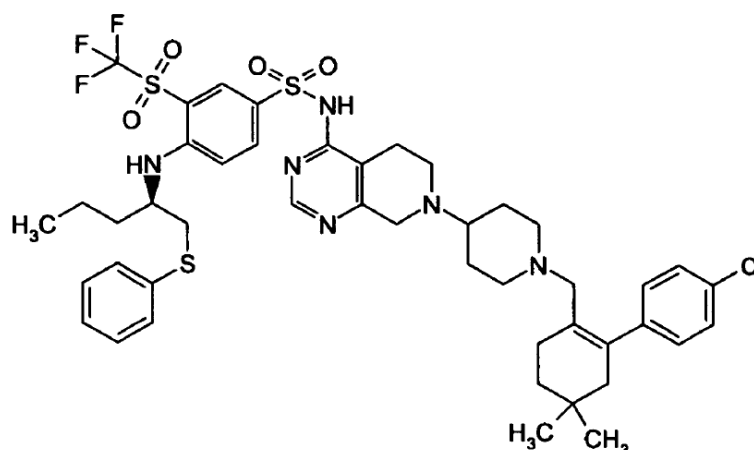
(*R*)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida



15 TOF MS ES+ (*M*+*H*<sup>+</sup>): 883.32 Tiempo de retención de HPLC = 4.76 minutos.

**Ejemplo 59**

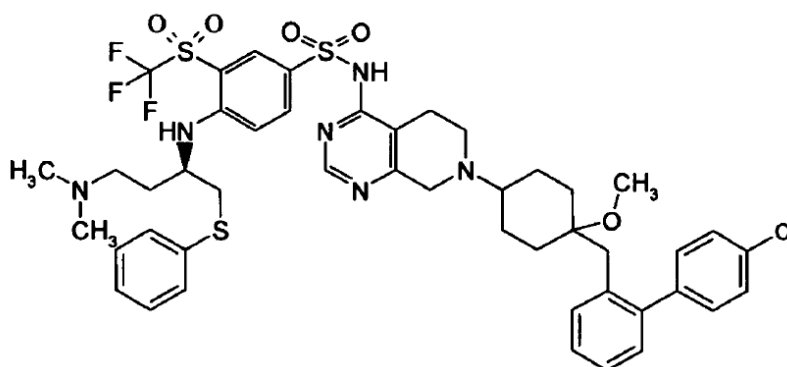
N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)pentan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida



TOF MS ES+ (M+H<sup>+</sup>): 931.31; Tiempo de retención de HPLC = 5.33 minutos.

#### Ejemplo 60

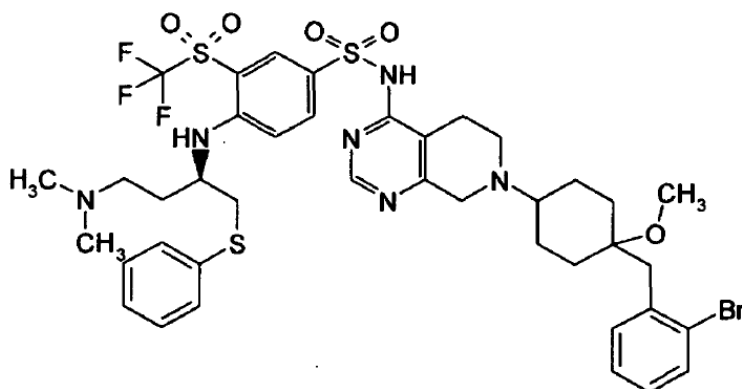
5 (R)-N-(7-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-metoxiciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida



10 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 8.22 (dd, J=17.0, 2.0 Hz, 1 H), 7.98- 8.12 (m, 1 H), 7.74 (dd, J=10.0, 2.5 Hz, 1 H), 7.53- 7.68 (m, 1 H), 7.38 (d, J=7.5 Hz, 1 H, ) 7.11- 7.36 (m, 10 H), 7.09 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 6.43 (dd, J=17.0, 10.0 Hz, 1 H), 3.73- 3.86 (m, 1 H), 3.53 (br. s., 1 H), 3.33 (s, 1 H), 3.12 (s, 1 H), 2.88- 3.09 (m, 4 H), 2.71- 2.86 (m, 2 H), 2.67 (br. s., 1 H), 2.40 (br. s., 2 H), 2.10- 2.36 (m, 7 H), 1.92- 2.08 (m, 1 H), 1.66- 1.80 (m, 1 H), 1.37- 1.59 (m, 4 H), 1.33 (t, J=7.5 Hz, 2 H), 1.14- 1.29 (m, 3 H), 0.90 (d, J=3.5 Hz, 2 H) ; TOF MS ES+ (M+H<sup>+</sup>) : 957.29; Tiempos de retención de HPLC = mezcla cis/trans: 3.96 y 4.02 minutos.

#### Ejemplo 61

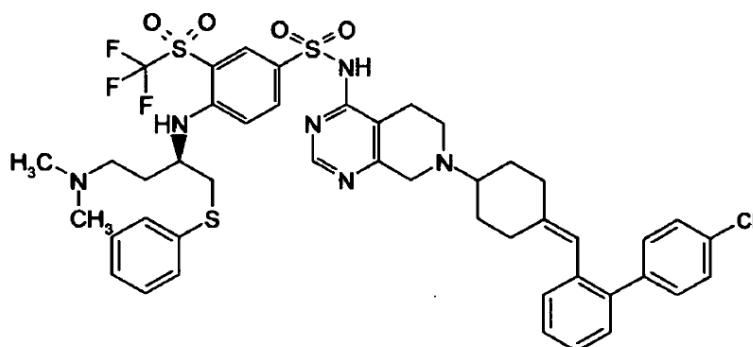
15 (R)-N-(7-(4-(2-bromobencil)-4-metoxiciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida



5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- *d*)  $\delta$  ppm 8.27- 8.38 (m, 1 H), 8.07- 8.20 (m, 1 H), 7.79- 7.93 (m, 1 H), 7.61- 7.79 (m, 1 H, ) 7.49- 7.60 (m, 1 H), 7.18- 7.48 (m, 6 H), 7.10- 7.05 (m, 1 H), 6.51 (d,  $J=1$  0.0 Hz, 1 H), 3.82- 4.02 (m, 1 H), 3.59- 3.72 (m, 2 H), 3.26- 3.41 (m, 2 H), 2.93- 3.15 (m, 3 H), 2.79 (d,  $J=13.5$  Hz, 2 H), 2.58 (d,  $J=5.5$  Hz, 3 H), 2.26 (br. s., 5 H), 2.01- 2.16 (m, 1 H), 1.17- 1.98 (m, 14 H) ; TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ) : 925.21; Tiempo de retención de HPLC = 3.67 minutos.

#### Ejemplo 62

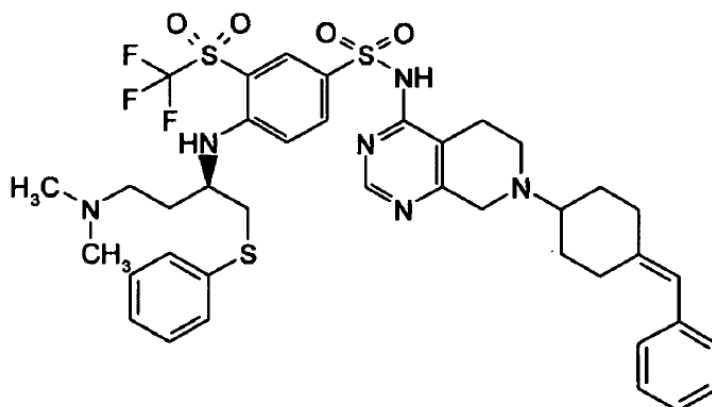
N-(7-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metilen)ciclohexilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



10  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, CLOROFORMO- *d*)  $\delta$  ppm 8.26 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.81 (dd,  $J=9.0$ , 2.01 Hz, 1 H), 7.57- 7.75 (m, 1 H), 7.13- 7.44 (m, 12 H), 6.48 (d,  $J=9.0$  Hz, 1 H), 6.03 (s, 1 H), 3.77- 3.95 (m, 1 H), 3.61 (s, 2 H), 2.90- 3.15 (m, 2 H), 2.43- 2.80 (m, 6 H), 1.85- 2.41 (m, 10 H), 1.76 (t,  $J=11.0$  Hz, 4 H), 1.26- 1.48 (m, 2 H), 0.90- 1.10 (m, 1 H) ; TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ) : 925.26; Tiempo de retención de HPLC = 6.71 minutos.

#### 15 Ejemplo 63

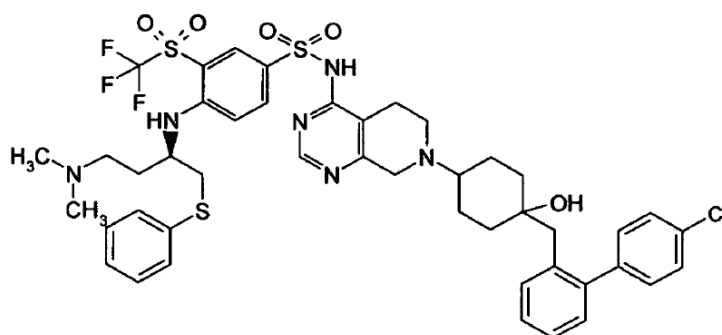
N-(7-(4-bencilidenciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3 trifluorometilsulfonyl) bencenosulfonamida



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CLOROFORMO- *d*) δ ppm 8.26 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.74- 7.90 (m, 1 H), 7.04- 7.46 (m, 9 H), 6.45 (d, *J*=9.0 Hz, 1 H), 6.24 (s, 1 H), 3.81 (d, *J*=3.51 Hz, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 2.86- 3.15 (m, 3 H), 2.78 (br. s., 3 H), 2.56 (br. s., 2 H), 2.36- 2.50 (m, 2 H), 2.09- 2.33 (m, 8 H), 1.84- 2.08 (m, 5 H), 1.66- 1.82 (m, 1 H), 1.30- 1.61 (m, 2 H); TOF MS ES+ (*M*+*H*<sup>+</sup>) : 815.27; Tiempo de retención de HPLC = 3.64 minutos.

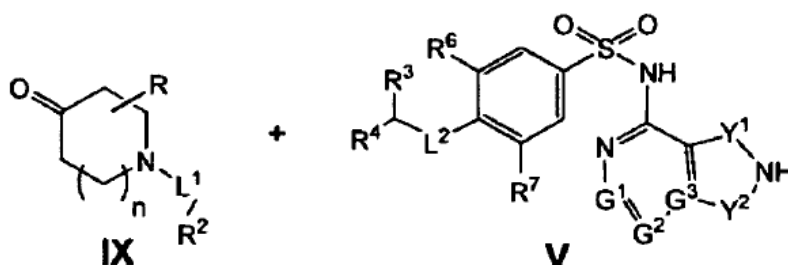
#### Ejemplo 64

(*R*)-*N*-(7-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-hidroxiclohexil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-*d*]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida



TOF MS ES+ (*M*+*H*<sup>+</sup>): 943.27; Tiempos de retención de HPLC = mezcla *cis/trans*: 3.70 y 3.81 minutos.

Procedimiento de Aminación Reductiva General 3.



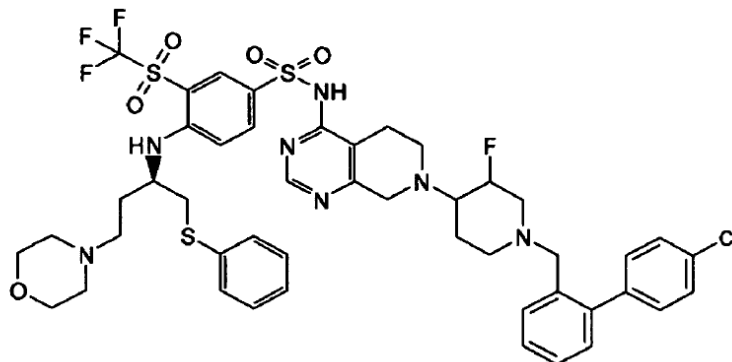
La amina V (1 eq) y la cetona IX (1,2 eq) se disolvieron en DCE (10 mL/mmol V), y se añadió NaHCO<sub>3</sub> (6 eq). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, y después se calentó a 65°C durante 3 horas. Se agregó a continuación Na (AcO)<sub>3</sub>BH (3 eq), y la reacción se agitó a 65°C durante 16 horas. La reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con agua seguido de salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo crudo se



purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel (0- 10% metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seguido por NH<sub>3</sub> 7 N al 20% en metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

### Ejemplo 65

- 5 N-7-(1-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.



- 10 Siguiendo el Procedimiento de Aminación Reductiva General 2, (R)- 4- (4- Morfolino- 1- (feniltio) butan- 2- ilamino)- N- (5, 6, 7, 8- tetrahidropirido [3, 4- d] pirimidin- 4- il)- 3- (trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida (34 mg, 0.05 mmol) y 1- ((4'- clorobifenil- 2- il) metilo) 3- fluoropiperidin- 4- ona (19 mg, 0.059 mmol) proporcionaron el compuesto del título (6 mg, rendimiento del 12%).

<sup>1</sup>HNMNR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 1.22 (m, 1H), 1.48- 1.77 (m, 3H), 1.83- 2.15 (m, 4H), 2.18- 2.60 (m, 8H), 2.76- 3.16 (m, 5H), 3.21- 3.45 (m, 2H), 3.51- 3.94 (m, 6H), 4.69- 4.97 (m, 1H), 6.52 (d, *J* = 9.60 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.59 Hz, 1H), 7.10- 7.51 (m, 13H), 7.79 (dd, *J* = 9.09, 2.02 Hz, 1H), 8.06 (br. s., 1H), 8.22 (br. s., 1H).

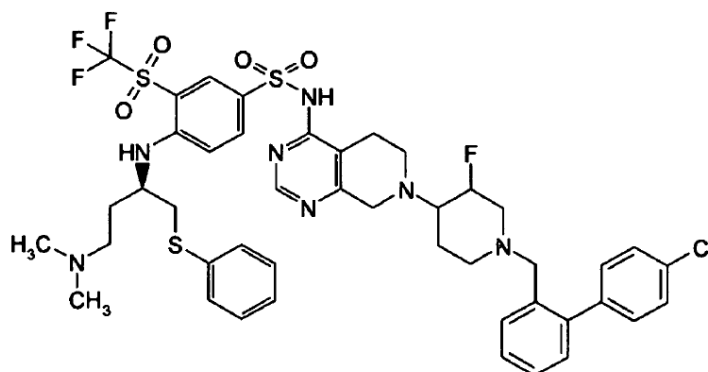
MS [M+H]<sup>+</sup>= 988.27

- 15 Tiempo de retención de HPLC: 3.66 minutos (Sistema de HPLC Agilent 1100 HPLC; columna C18 Inertsil ODS3 100 x 3mm; rata de flujo 1mL/minuto; 5- 95% de ACN/agua con ácido fórmico al 0.1%; recorrido de 7.75 minutos)

Los Ejemplos 66-72 se prepararon por aminación reductiva de cetonas IX con aminas V siguiendo el Procedimiento General 3 más arriba.

### Ejemplo 66

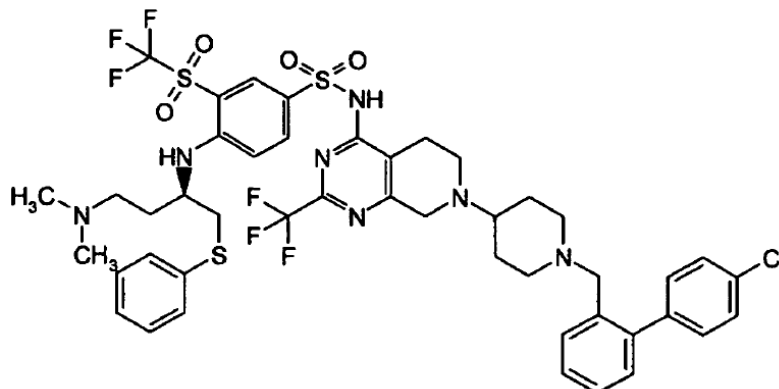
- 20 N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.



- 25 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, ACETONITRIL- d<sub>3</sub>) δ ppm 8.07- 8.14 (m, 2H), 7.83 (dd, *J*=9.09, 2.02 Hz, 1H), 7.22- 7.40 (m, 9H), 7.06- 7.19 (m, 4H), 6.89 (d, *J*=9.09 Hz, 1H), 6.80 (d, *J*=9.60 Hz, 1H), 4.69- 4.93 (m, 1H), 3.99 (dd, *J*=8.59, 5.05 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.20- 3.32 (m, 2H), 3.04- 3.20 (m, 2H), 2.85- 2.97 (m, 1H), 2.65- 2.85 (m, 5H), 2.44 (s, 6H), 2.38 (t, *J*=5.81 Hz, 2H), 1.88- 2.16 (m, 4H), 1.74- 1.84 (m, 1H), 1.56 (d, *J*=12.63 Hz, 1H) ; MS [M+H]<sup>+</sup>: 946.26.

**Ejemplo 67**

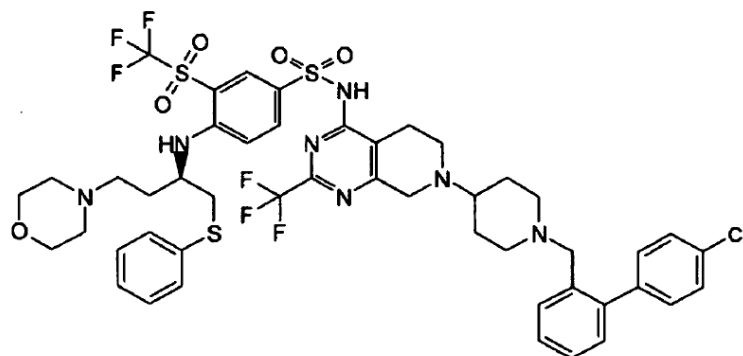
(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metilo)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.



- 5  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, ACETONITRIL- $d_3$ )  $\delta$  ppm 8.11 (d,  $J=2.02$  Hz, 1H), 8.01- 8.06 (m, 1H), 7.44- 7.49 (m, 1H), 7.39- 7.43 (m, 3H), 7.28- 7.37 (m, 4H), 7.16- 7.26 (m, 4H), 7.05 (d,  $J=8.59$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J=9.09$  Hz, 1H), 3.84- 3.94 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.13 (d,  $J=6.06$  Hz, 2H), 2.78 (d,  $J=11.62$  Hz, 2H), 2.72 (t,  $J=5.81$  Hz, 2H), 2.52- 2.60 (m, 1H), 2.46- 2.52 (m, 2H), 2.32- 2.42 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.11 (dd,  $J=5.05$ , 2.53 Hz, 1H), 1.89 (d,  $J=10.61$  Hz, 1H), 1.71- 1.80 (m, 4H), 1.41- 1.53 (m, 2H) ; MS (ESI)  $m/e$  ( $M+H$ ) $^+$  = 996.26.

**10 Ejemplo 68**

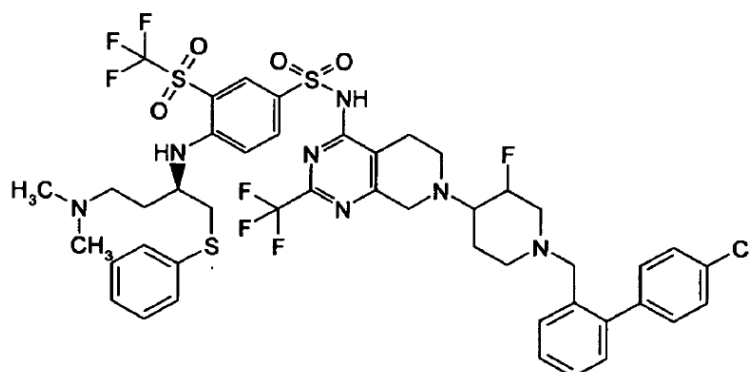
(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.



- 15  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, ACETONITRIL- $d_3$ )  $\delta$  ppm 8.12 (d,  $J=2.02$  Hz, 1H), 8.02- 8.07 (m, 1H), 7.50- 7.55 (m, 1H), 7.39- 7.47 (m, 4H), 7.32- 7.39 (m, 4H), 7.18- 7.30 (m, 4H), 6.75 (d,  $J=9.09$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J=8.59$  Hz, 1H), 3.95- 4.07 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.18 (dd,  $J=6.06$ , 4.04 Hz, 2H), 2.83- 2.93 (m, 4H), 2.57 (br. s., 4H), 2.24- 2.39 (m, 8H), 2.13- 2.21 (m, 2H), 2.01- 2.08 (m, 1H), 1.77- 1.88 (m, 4H), 1.54- 1.68 (m, 4H), 1.26- 1.33 (m, 1H) ; MS (ESI)  $m/e$  ( $M+H$ ) $^+$  = 1038.28.

**Ejemplo 69**

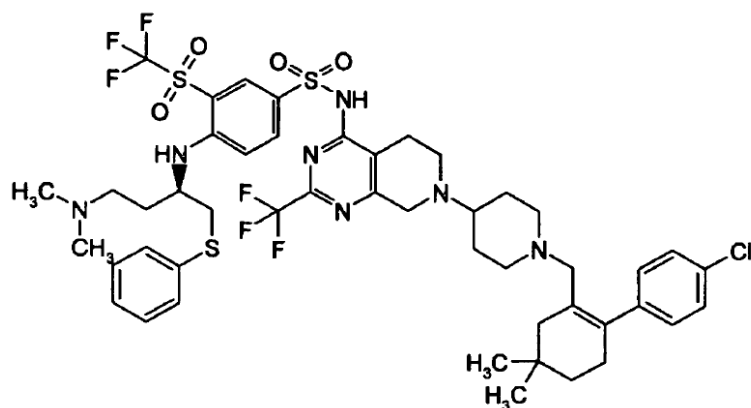
- 20 N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, ACETONITRIL-*d*<sub>3</sub>) δ ppm 8.10 (d, *J*=2.02 Hz, 1H), 7.44- 7.50 (m, 3H), 7.39- 7.44 (m, 2H), 7.30- 7.39 (m, 4H), 7.18- 7.28 (m, 4H), 7.08 (d, *J*=8.08 Hz, 1H), 6.61 (d, *J*=9.09 Hz, 1H), 4.91 (d, *J*=50.53 Hz, 1H), 3.83- 3.95 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.25- 3.38 (m, 2H), 3.10- 3.18 (m, 2H), 2.95- 3.06 (m, 1H), 2.77- 2.91 (m, 3H), 2.27- 2.55 (m, 8H), 2.18- 2.23 (m, 6H), 2.08- 2.14 (m, 1H), 1.98- 2.04 (m, 1H), 1.83- 1.91 (m, 1H), 1.72- 1.80 (m, 1H), 1.69 (br. s., 1H); MS (ESI) *m/e* (*M*+*H*)<sup>+</sup> = 1014.25.

### Ejemplo 70

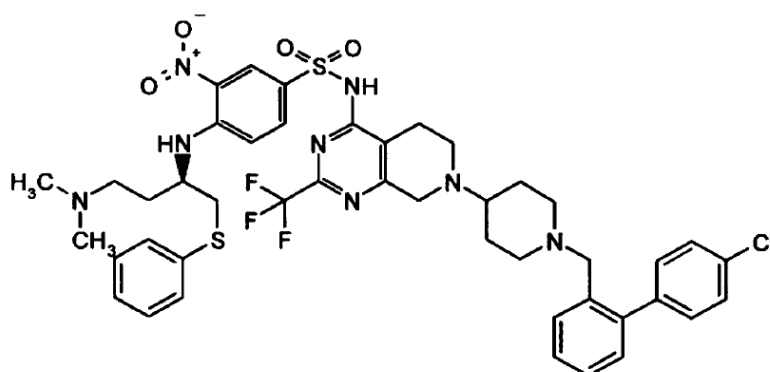
(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.



<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, ACETONITRIL-*d*<sub>3</sub>) δ ppm 8.13 (d, *J*=2.53 Hz, 1H), 8.02- 8.06 (m, 1H), 7.31- 7.37 (m, 4H), 7.17- 7.26 (m, 3H), 7.08 (d, *J*=8.59 Hz, 2H), 7.01 (d, *J*=8.59 Hz, 1H), 6.62 (d, *J*=9.09 Hz, 1H), 3.83- 3.94 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.03- 3.16 (m, 6H), 2.57- 2.68 (m, 3H), 2.41- 2.50 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 2.23- 2.28 (m, 2H), 2.08- 2.18 (m, 1H), 1.99 (br. s., 2H), 1.65- 1.87 (m, 6H), 1.44 (t, *J*=6.57 Hz, 2H), 1.25- 1.34 (m, 2H), 0.95 (s, 6H); MS (ESI) *m/e* (*M*+*H*)<sup>+</sup> = 1028.33.

### Ejemplo 71

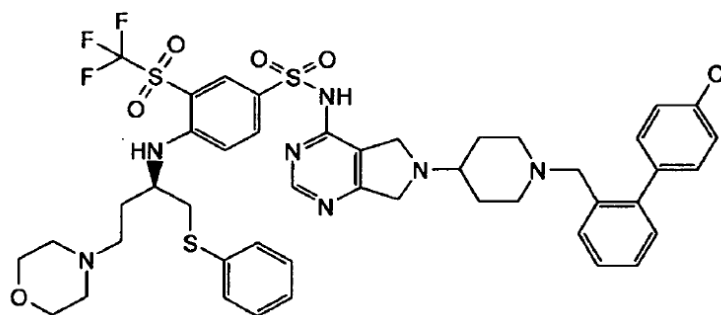
(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida.



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, ACETONITRIL- $d_3$ )  $\delta$  ppm 8.61 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H), 8.31- 8.34 (d,  $J=10.0$  Hz, 1H), 7.88- 7.91 (d,  $J=11.6$  Hz, 1H), 7.15- 7.57 (m, 12H), 6.71 (d,  $J=9.5$  Hz, 1H), 3.99- 4.04 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.17- 3.23 (m, 2H), 2.56- 2.82 (m, 7H), 2.49- 2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.07- 2.27 (m, 1H), 1.71- 1.76 (m, 5H), 1.46- 1.52 (m, 2H); MS (ESI)  $m/e$  ( $M+H$ ) $^+$  = 909.30.

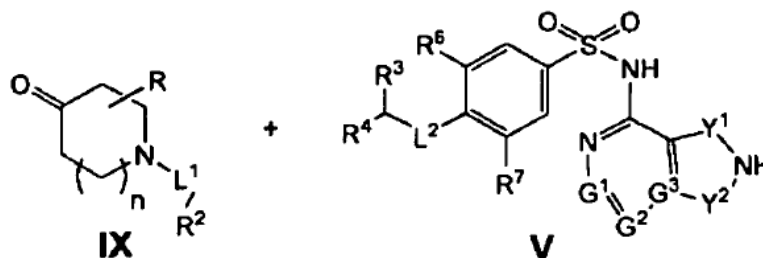
### Ejemplo 72

(R)-N-(6-(1-((4'-chlorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.



$^1\text{H}$  RMN (400 MHz, MeOD)  $\delta$  ppm 8.35 (d,  $J=2.02$  Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.96 (dd,  $J=9.22$ , 2.15 Hz, 1H), 7.56- 7.62 (m, 1H), 7.42- 7.49 (m, 4H), 7.33- 7.37 (m, 4H), 7.28- 7.32 (m, 1H), 7.16- 7.27 (m, 3H), 6.83 (d,  $J=8.84$  Hz, 1H), 6.74 (d,  $J=9.35$  Hz, 1H), 3.90 (br. s., 6H), 3.57- 3.65 (m, 4H), 3.43- 3.50 (m, 1H), 3.09- 3.26 (m, 3H), 2.98- 3.08 (m, 2H), 2.67- 2.76 (m, 1H), 2.26- 2.48 (m, 7H), 1.94- 2.13 (m, 3H), 1.55- 1.78 (m, 3H), 1.27- 1.33 (m, 1H) ; MS (ESI)  $m/e$  ( $M+H$ ) $^+$  = 956.27.

### Procedimiento de Aminación Reductiva General 4

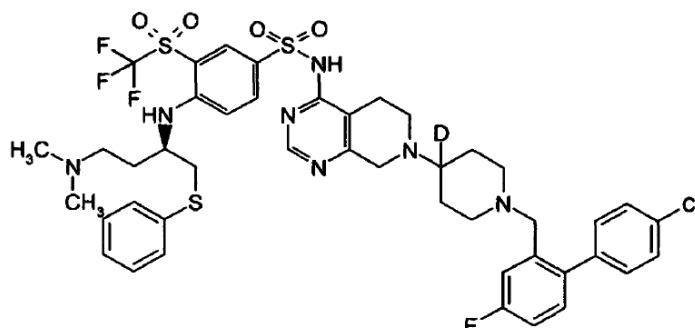


Una solución de la amina V (1 eq), cetona IX (1 eq), ácido acético (1 eq), triacetoxiborodeuturido de sodio (1.5 eq) y tamices moleculares (-400 mg/mmol V) en DCE (12.4 ml/mmol V) se agitó a 45°C durante 12 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celita, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica gel (0-100% de metanol en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).

Los Ejemplos 73-91 se prepararon utilizando el procedimiento de aminación reductiva general 4 descrito anteriormente.

**Ejemplo 73**

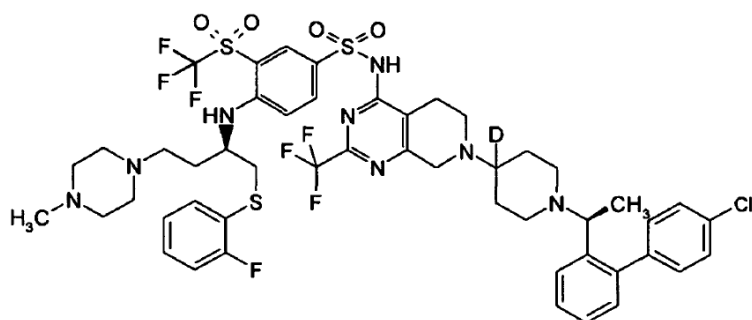
(R)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida



5 TOF MS ES+ (M+H)<sup>+</sup>: 947.27; Tiempo de retención de HPLC = 3.45 minutos.

**Ejemplo 74**

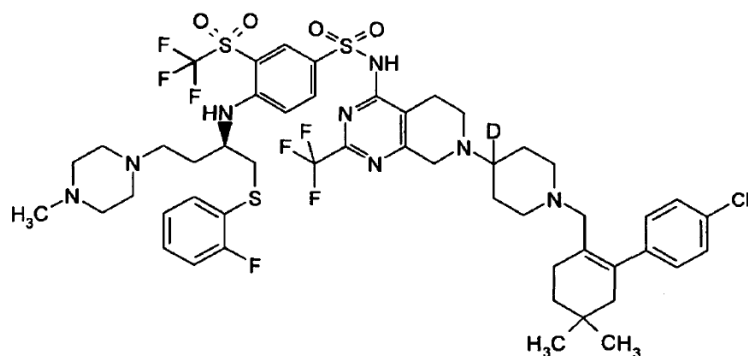
N-(7-(1-((S)-1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)-4-deuteropiperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-1-(2-fluorofeniltio)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida



10 TOF MS ES+ (M+H)<sup>+</sup>: 1048.32; Tiempo de retención de HPLC = 3.89 minutos.

**Ejemplo 75**

(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-2-(dimetilamino)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-fluorofeniltio)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

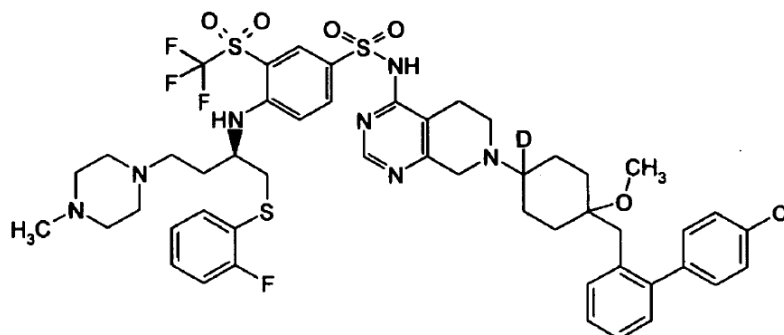


15

TOF MS ES+ (M+H)<sup>+</sup>: 1077.42; Tiempo de retención de HPLC = 4.37 minutos.

**Ejemplo 76**

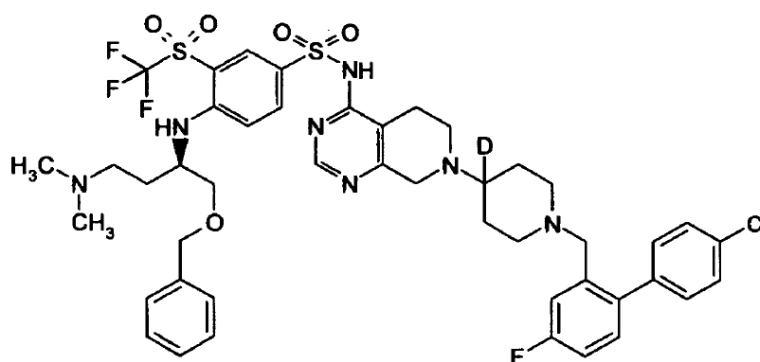
(R)-N-(7-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-metoxi-1-dueterociclohexil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-fluorofeniltio)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 1029.32; Tiempo de retención de HPLC = 4.92 minutos.

## 5 Ejemplo 77

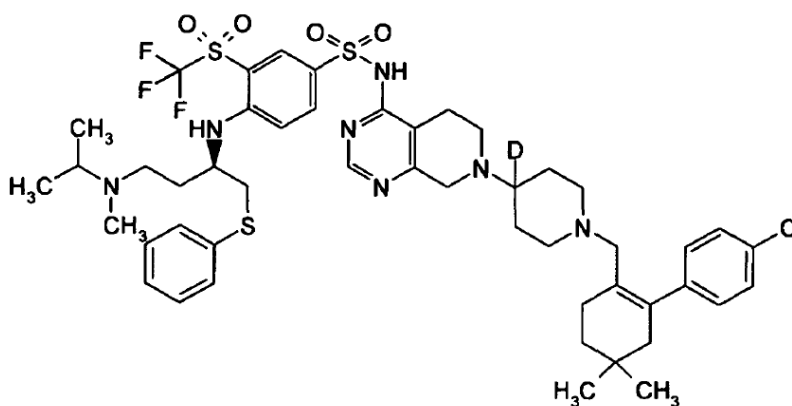
4-((R)-1-Benciloximetil-3-dimetilamino-propilamino)-N-{7-[4-deutero-1-(4'-cloro-4-fluoro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 945.31 Tiempo de retención de HPLC = 3.47 minutos.

## 10 Ejemplo 78

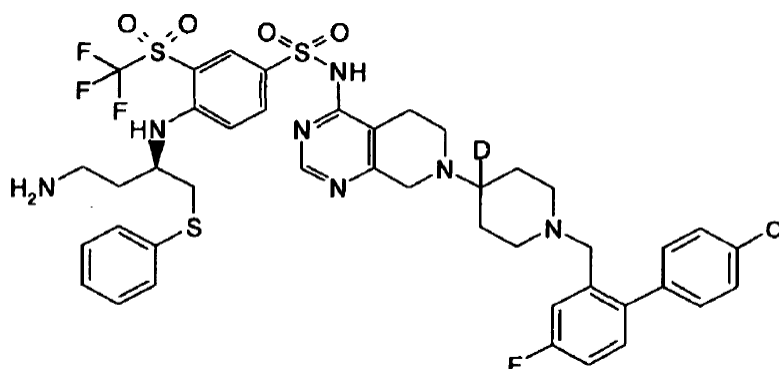
N-(7-{1-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-4-deutero-piperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-[(R)-3-(isopropil-metilo-amino)-1-fenilsulfanilmetil-propilamino]-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida



15 TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 989.38; Tiempo de retención de HPLC = 3.71 minutos.

## Ejemplo 79

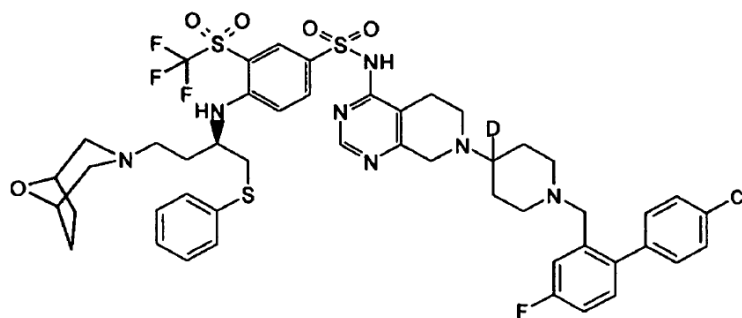
4-((R)-3-Amino-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-N-{7-[4-deutero-1-(4'-cloro-4-fluoro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 919.24; Tiempo de retención de HPLC = 3.34 minutos.

## 5 Ejemplo 80

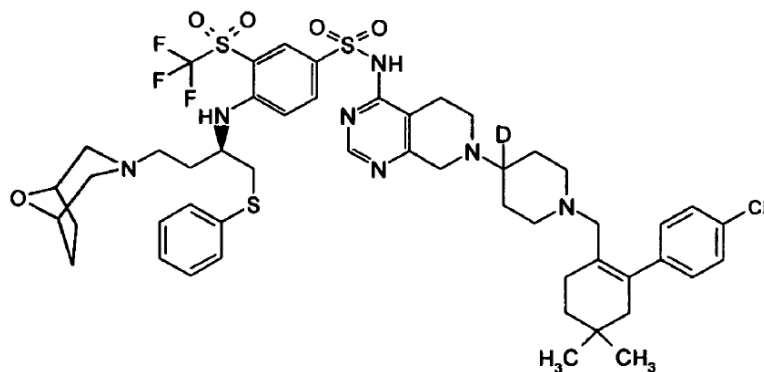
4-((2R)-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 1015.30; Tiempo de retención de HPLC = 3.61 minutos.

## 10 Ejemplo 81

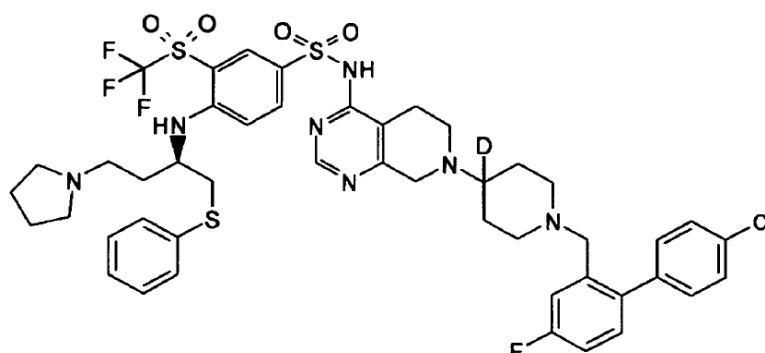
4-((2R)-4-(8-axa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometilsulfonyl)-bencenosulfonamida



15 TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 1029.37 Tiempo de retención de HPLC = 7.89 minutos.

## Ejemplo 82

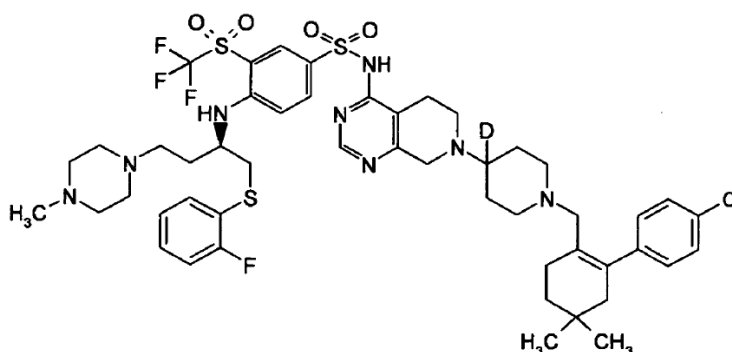
(R)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metil)-4-dueteropiridin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)-4-(pirrolidin-1-il)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 973.29; Tiempo de retención de HPLC = 3.46 minutos.

### 5 Ejemplo 83

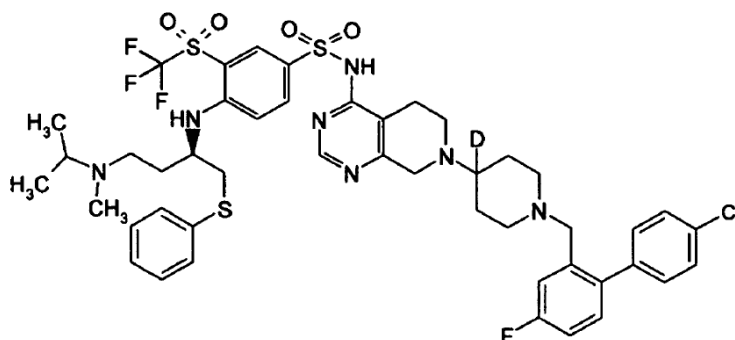
(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-fluorofeniltio)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



10 TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 1034.38; Tiempo de retención de HPLC = 3.73 minutos.

### Ejemplo 84

N-{7-[4-Deutero-1-(4'-cloro-4-fluoro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-4-((R)-3-dimetilamino-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida

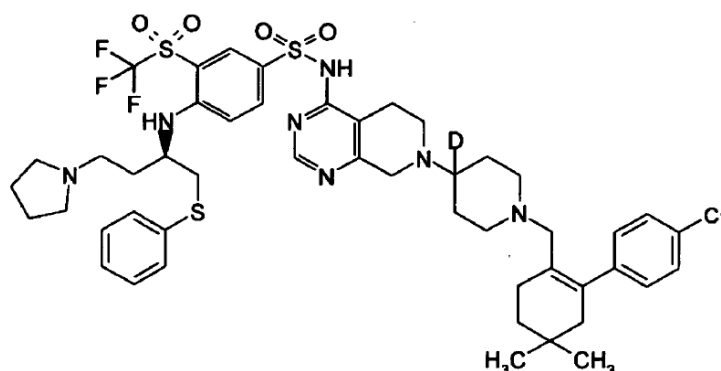


15 TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 975.30; Tiempo de retención de HPLC = 3.51 minutos.

### Ejemplo 85



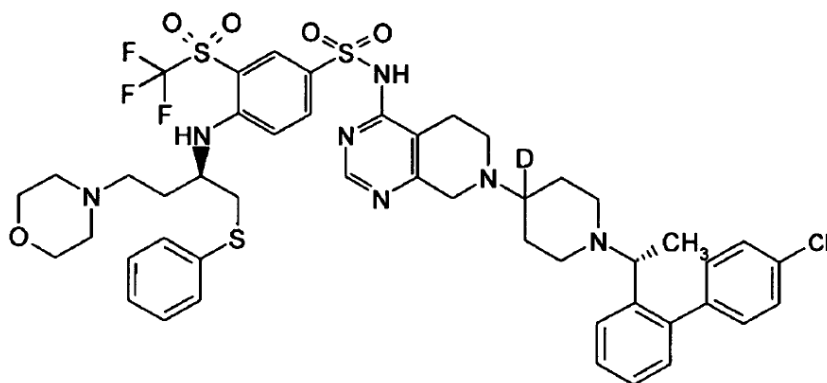
(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metilo)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)-4-(pirrolidin-1-il)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 987.36; Tiempo de retención de HPLC = 3.71 minutos.

## 5 Ejemplo 86

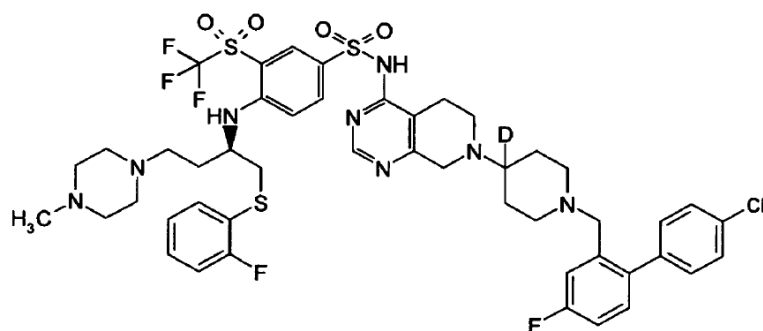
N-(7-{1-[(R)-1-(4'-Cloro-bifenil-2-il)-etil]-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 985.31; Tiempo de retención de HPLC = 3.45 minutos.

## 10 Ejemplo 87

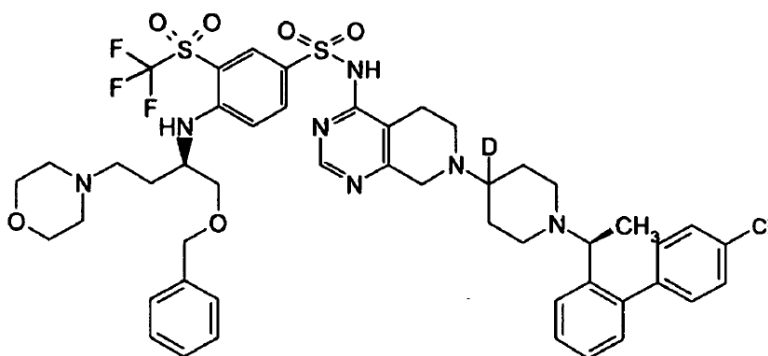
(R)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-fluorofeniltio)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 1020.31; Tiempo de retención de HPLC = 3.49 minutos.

## 15 Ejemplo 88

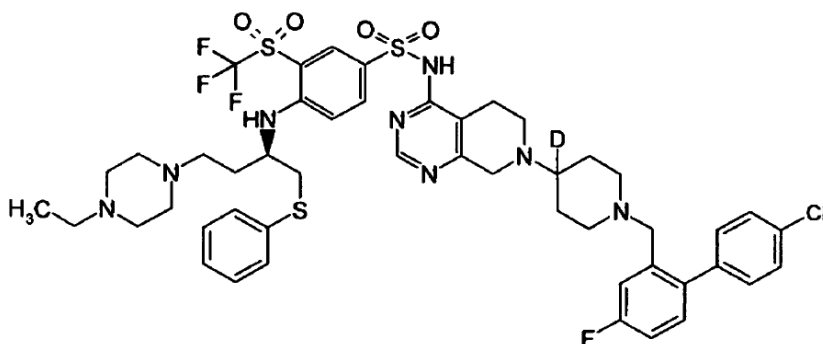
N-(7-{1-[(S)-1-(4'-Cloro-bifenil-2-il)-etil]-4-deuteropiperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 985.31; tiempo de retención de HPLC= 3.46 minutos.

## 5 Ejemplo 89

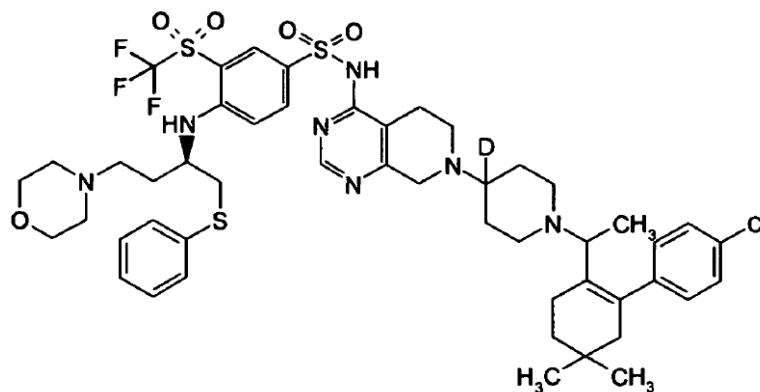
(R)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 1016.33 Tiempo de retención de HPLC = 3.51 minutos.

## 10 Ejemplo 90

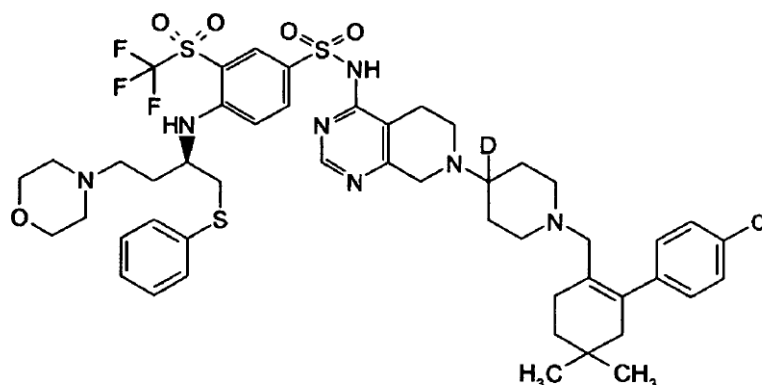
N-(7-(1-(1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-D-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida



TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 1017.37; Tiempo de retención de HPLC = 3.76 minutos.

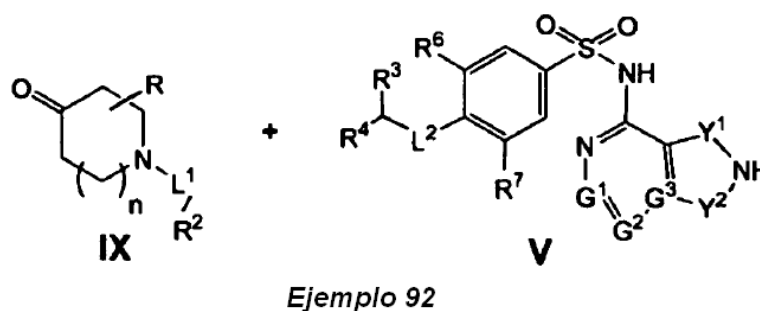
## 15 Ejemplo 91

(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-deuteriopiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

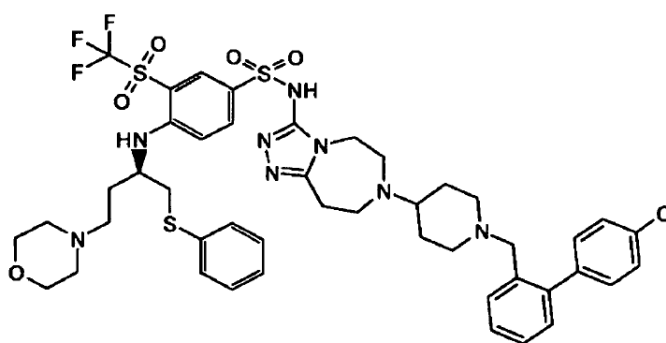


TOF MS ES<sup>+</sup> (M+H<sup>+</sup>): 1003.35 Tiempo de retención de HPLC = 3.73 minutos.

#### 5 Síntesis de los Ejemplos 92-93 por aminación reductiva de cetonas IX con aminas V.



N-[6-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-3-il]-4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-trifluorometanosulfonyl-benzenosulfonamida.



- 10 A un vial que contiene 4- ((R)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetil- propilamino)- N- (5, 6, 7, 8- tetrahidro-4H- 1, 2, 3a, 6- tetraaza- azulen- 3- il)- 3- trifluorometanosulfonyl bencenosulfonamida (50 mg, 0.072 mmol) y 1-(4'- clorobifenil- 2- ilmetil)- piperidin- 4- ona (21.73 mg , 0.072 mmol) se agregó diclorometano (1.5 ml ) y metanol (1.5 ml ) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos, y después se agregó ácido acético (2.176 mg, 0.036 mmol). Después de agitar en el baño de hielo durante otros 30 minutos, se agregó cianoborohidruro de sodio (27.3 mg, 0.434 mmol), y la reacción se calentó a 45°C y se agitó durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y después se diluyó con diclorometano y agua. Las fases orgánicas se extrajeron tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. Este material crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (10- 15% de NH<sub>3</sub> 2N en metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título (5.5 mg, rendimiento del 8 %).

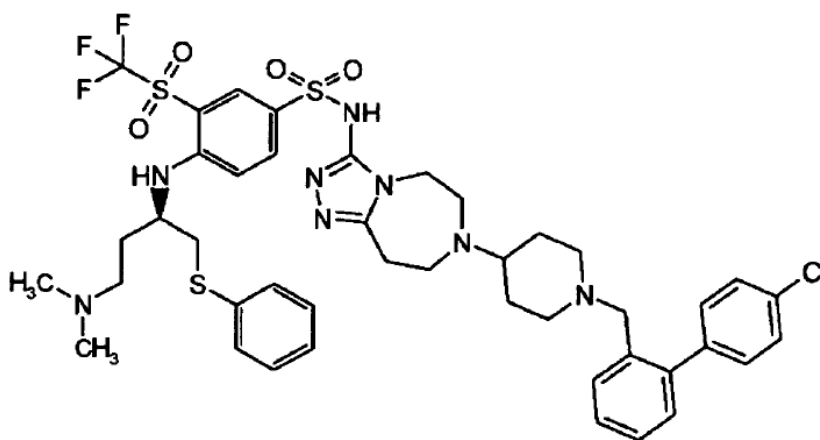
<sup>1</sup>H RMN (600 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ ppm 8.03 (d, *J* = 2.27 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 9.06, 1.89 Hz, 1H), 7.40- 7.50 (m, 5H), 7.14- 7.39 (m, 9H), 6.99 (d, *J* = 9.44 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.06 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 5.67 Hz, 1H), 4.00 (t, *J* = 7.37 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 6.80 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 2.64 Hz, 4H), 3.24- 3.31 (m, 4H), 2.77- 2.83 (m, 2H), 2.64- 2.76 (m, 5H), 2.41- 2.47 (m, 1H), 2.19- 2.36 (m, 5H), 2.15 (d, *J* = 6.80 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 5.67 Hz, 1H), 1.81 (q, *J* = 11.96 Hz, 2H), 1.71 (td, *J* = 13.88, 5.85 Hz, 1H), 1.50- 1.61 (m, 2H), 1.31- 1.42 (m, 2H).

HR- MS (*m/z*, *MH*<sup>+</sup>): 973.30

Tiempo de retención de HPLC: 3.50 minutos (sistema de HPLC Agilent 1100; columna C18 Inertsil ODS3 100 x 3mm; rata de flujo de 1.0 mL/minuto; gradiente de 5- 95% de acetonitrilo/ agua con FA al 0.1 %)

### Ejemplo 93

- 10 N-{6-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-3-il}-4-((*R*)-3-dimetilamino-1-fenil-sulfanilmetil-propilamino)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida.



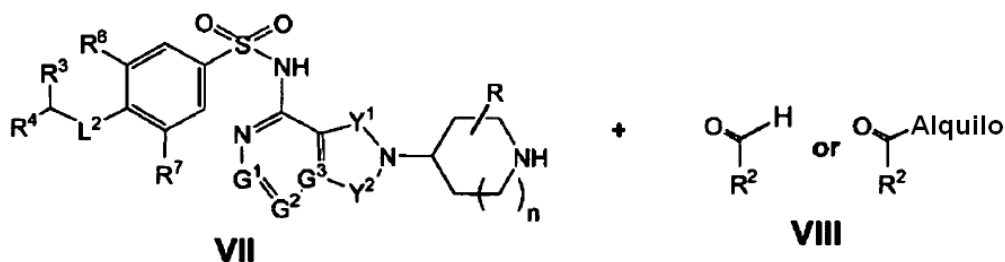
- 15 A un vial que contiene 4- ((*R*)- 3- Dimetilamino- 1- fenilsulfanilmetil- propilamino)- N- (5, 6, 7, 8- tetrahidro-4H- 1, 2, 3a, 6- tetraaza- azul- 3- il)- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida (1200 mg, 0.185 mmol) y 1- (4'- cloro- bifenil- 2- ilmetil)- piperidin- 4- ona (55.5 mg, 0.185 mmol) se agregó metanol (6 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos, y después se agregó ácido acético (5.56 mg, 0.093 mmoles). Después de agitar en el baño de hielo durante otros 30 Minutos, se agregó cianoborohidruro de sodio (34.9 mg, 0.556 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se filtró. Este material crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (10- 15% de NH<sub>3</sub> 2N en metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título (24 mg, rendimiento del 20%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ ppm 8.03 (d, *J* = 2.02 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 9.09, 2.53 Hz, 1H), 7.31- 7.51 (m, 10H), 7.24- 7.31 (m, 3H), 7.15- 7.23 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 9.60 Hz, 1H), 4.01 (br, s, 1H), 3.80 (d, *J* = 7.58 Hz, 2H), 3.15- 3.27 (m, 2H), 2.79 (d, *J* = 5.56 Hz, 2H), 2.65- 2.75 (m, 6H), 2.31- 2.48 (m, 3H), 2.12- 2.22 (m, 1 H), 2.08 (s, 6H), 1.65- 1.96 (m, 5 H), 1.49- 1.60 (m, 2H), 1.29- 1.43 (m, 2H) .

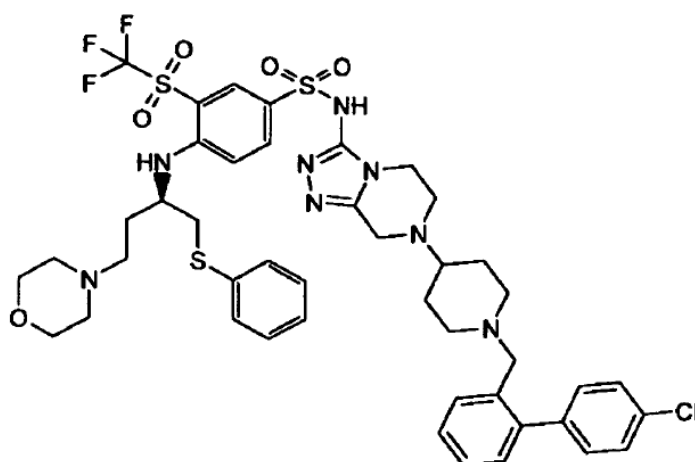
- 25 HR- MS (*m/z*, *MH*<sup>+</sup>): medición 931.28

Tiempo de retención de HPLC: 3.39 minutos (Sistema de HPLC Agilent 1100; columna C18 Inertsil ODS3 100 x 3mm; rata de flujo de 1.0 mL/minuto; gradiente de 5- 95% de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1%)

Los Ejemplos 94-96 se prepararon por aminación reductiva de cetonas VI con aminas V y eliminación del grupo protector para proporcionar intermedios VII, seguido por aminación reductiva con compuestos de carbonilo VIII.

**Ejemplo 94**

N-{7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida.



5

Etapa A: A un vial que contiene 4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenil-sulfanilmetil-propilamin)-N-(5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida (50 mg, 0.074 mmol) y *tert*-butil éster del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (14.74 mg, 0.074 mmol) se agregó metanol (2 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos, y entonces se agregó ácido acético (0.424 mL, 7.40 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos. Se agregó entonces cianoborohidruro de sodio (41.85 mg, 0.666 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró, se filtró y se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (10-50% de NH<sub>3</sub> 7 N en metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar *tert*-butil éster del ácido 4-{3-[4-((R)-3-Morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonilamino]-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il}-piperidin-1-carboxílico (65 mg, rendimiento del 100%). MS [m/z; (M+1)<sup>+</sup>]: 859.7

Etapa B: A una solución de *tert*-butil éster del ácido 4-{3-[4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanil-metil-propilamin)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonilamino]-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-7-il}-piperidin-1-carboxílico (65 mg, 0.076 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) bajo nitrógeno se agregó ácido trifluoroacético (0.146 mL, 1.892 mmol), y la reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró entonces bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol y se convirtió en la base libre mediante elución a través de un filtro de SPE de Si-Carbonato para producir 4-((R)-3-Morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamino)-N-(7-piperidin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida (37 mg, rendimiento del 65%). MS [m/z; (M+1)<sup>+</sup>]: 759.7

Etapa C: A un vial que contiene 4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanil-metil-propilamin)-N-(7-piperidin-4-il-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida (37 mg, 0.049 mmol) y 4'-clorobifenil-2-carbaldehído (21.13 mg, 0.098 mmol) se agregó metanol (1.5 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos y después se agregó ácido acético (2.79 mL, 0.049 mmol). Después de agitar en el baño de hielo durante un período adicional de 30 minutos, se agregó cianoborohidruro de sodio (18.38 mg, 0.293 mmoles). Después, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. El solvente se eliminó *in vacuo*, y el residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea sobre sílica gel (10-50% de metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título (18 mg, rendimiento del 39%).

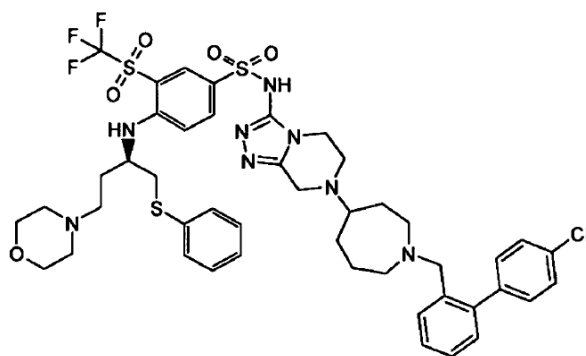
<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ ppm 1.26- 1.38 (m, 1H), 1.44 (q, *J* = 9.87 Hz, 2H), 1.51- 1.78 (m, 4H), 1.87- 2.01 (m, 1H), 2.09- 2.19 (m, 2H), 2.20- 2.34 (m, 4H), 2.34- 2.40 (m, 2H), 2.41- 2.47 (m, 1H), 2.65- 2.74 (m, 1H), 2.74- 2.82 (m, 2H), 3.28 (d, *J* = 7.03 Hz, 1H), 3.45- 3.53 (m, 8H), 3.58 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 5.52 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.03 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 9.54 Hz, 1H), 7.15- 7.22 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.78 Hz, 2H), 7.30- 7.38 (m, 4H), 7.39- 7.51 (m, 6H), 7.90 (dd, *J* = 9.03, 1.51 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H) .

HR- MS (*m/z*, *MH*<sup>+</sup>): medición 959.28

Tiempo de retención de HPLC: 3.60 minutos (Sistema de HPLC Agilent 1100; columna C18 Inertsil ODS3 100 x 3mm; rata de flujo de 1.0 mL/minuto; gradiente de 5- 95% de acetonitrilo/agua con FA al 0.1%)

### Ejemplo 95

- 10 N-{7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-azepan-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-4-((*R*)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamin)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida



- 15 Etapa A: A un vial que contiene 4- ((*R*)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenil- sulfanilmetil- propilamin)- N- (5, 6, 7, 8- tetrahidro- [1, 2, 4] triazolo [4, 3- a] pirazin- 3- il)- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida (80 mg, 0.118 mmol) and *tert*-butil éster del ácido 4- oxo- azepan- 1- carboxílico (63.1 mg, 0.296 mmol) se agregó metanol (4 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos y después se agregó ácido acético (8.13 mL, 0.142 mmol). Después de agitar en un baño de hielo durante un período adicional de 15 minutos, se agregó cianoborohidruro de sodio (59.5 mg, 0.947 mmol). La reacción se dejó entonces calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró, se filtró y se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (10- 50% de NH<sub>3</sub> 7 N en metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar *tert*- butil éster del ácido 4- {3- [4- ((*R*)- 3- Morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetil- propilamin)- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonilamino]-5, 6- dihidro- 8H- [1, 2, 4] triazolo [4, 3- a] pirazin- 7- il)- azepan- 1- carboxílico (76 mg, rendimiento del 74 %). MS [*m/z*; (*M*+1)<sup>+</sup>]: 873.8

- 25 Etapa B: A una solución de *tert*- butil éster del ácido 4- {3- [4- ((*R*)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanil- metil- propilamin)- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonilamino]- 5, 6- dihidro- 8H- [1, 2, 4] triazolo [4, 3- a] pirazin- 7- il)- azepan- 1- carboxílico (76 mg, 0.087 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) bajo nitrógeno se agregó ácido trifluoroacético (0.168 mL, 2.176 mmol), y la reacción se agitó durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró, se agregaron agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y la solución se basificó a pH de aproximadamente 8 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar N- (7- Azepan- 4- il- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- [1, 2, 4] triazolo [4, 3- a]pirazin- 3- il)- 4- ((*R*)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetil- propilamin)- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida (62 mg, rendimiento del 92%) . MS [*m/z*; (*M*+1)<sup>+</sup>]: 773.6

- 35 Etapa C: A un vial que contiene N- (7- azepan- 4- il- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- [1, 2, 4] triazolo [4, 3- a] pirazin- 3-il)- 4- ((*R*)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetil- propilamin)- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida (62 mg, 0.080 mmol) y 4'- cloro- bifenil- 2- carbaldehído (52.1 mg, 0.241 mmol) se agregó metanol (2.5 mL) bajo nitrógeno. La reacción se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos y después se agregó ácido acético (5.51 ml, 0.096 mmol). Después de agitar en el baño de hielo durante un período adicional de 15 minutos, se agregó cianoborohidruro de sodio (40.3 mg, 0.642 mmol). La reacción se dejó entonces calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 72 horas. La mezcla de reacción se concentró, se filtró y se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (10- 50% de metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título (50 mg, rendimiento del 64%).

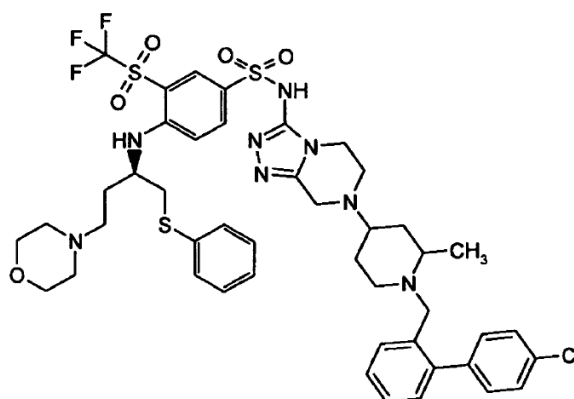
- 40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ ppm 8.06 (d, *J* = 2.01 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.53 Hz, 1H), 7.39- 7.52 (m, 6H), 7.31- 7.38 (m, 4H), 7.27 (t, *J* = 7.78 Hz, 2H), 7.18- 7.22 (m, 2H), 6.95 (d, *J* = 9.54 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 9.03 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 5.52 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.44- 3.52 (m, 8H), 3.22- 3.33 (m, 2H), 2.64- 2.86 (m, 4H), 2.45 (d, *J* = 5.02 Hz, 1H), 2.23- 2.40 (m, 7H), 2.11- 2.20 (m, 2H), 1.88- 1.98 (m, 1H), 1.57- 1.77 (m, 4H), 1.44 (q, *J* = 9.87 Hz, 2H).

HR- MS (m/z, MH<sup>+</sup>): medición 973.29

Tiempo de retención de HPLC: 3.57 minutos (Sistema de HPLC Agilent 1100; columna C18 Inertsil ODS3 100 x 3mm; rata de flujo de 1.0 mL/minuto; gradiente de 5- 95% acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1%)

### Ejemplo 96

- 5 N-{7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-2-metil-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il]-4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetil-propilamin)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida.



- 10 Etapa A: A un vial que contiene 4- ((R)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanil- metil- propilamin)- N- (5, 6, 7, 8- tetrahidro- [1, 2, 4] triazolo [4, 3- a] pirazin- 3- il)- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida (60 mg, 0.089 mmol) y *tert*-butil éster del ácido 2- metil- 4- oxo- piperidin- 1- carboxílico (47.3 mg, 0.222 mmol) se agregó metanol (3 mL) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos y después se agregó ácido acético (6.10 mL, 0.107 mmol). Después de agitar en el baño de hielo durante un período adicional de 15 minutos, se agregó entonces cianoborohidruro de sodio (44.6 mg, 0.710 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró, se filtró, y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre sílica (10- 50% de NH<sub>3</sub> 7 N en metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar *tert*- butil éster del ácido 2- metil- 4- {3- [4- ((R)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetil- propilamin)- 3- trifluorometanosulfonilbencenosulfonilamino]-5, 6- dihidro- 8H- [1, 2, 4] triazolo [4, 3- a] pirazin- 7- il)- piperidin- 1- carboxílico (42 mg, rendimiento del 53 %) . MS [m/z; (M+1)<sup>+</sup>]: 873.8

- 20 Etapa B: A una solución de *tert*- butil éster del ácido 2- metil- 4- {3- [4- ((R)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetilpropil- amino)- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonilamino]- 5, 6- dihidro- 8H- [1, 2, 4] triazolo [4, 3- a] pirazin- 7- il)- piperidin- 1- carboxílico (42 mg, 0.048 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) bajo nitrógeno se agregó ácido trifluoroacético (0.093 mL, 1.203 mmol) y la reacción se agitó durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se concentró y se diluyó con agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuación se basificó a pH de aproximadamente 8 con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado. La capa acuosa se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar N- [7- (2- metil- piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- [1, 2, 4] triazolo [4, 3- a] pirazin- 3- il]- 4- ((R)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetil- propilamin)- 3- trifluorometanosulfonil- bencenosulfonamida (22 mg, rendimiento del 59%). MS [m/z; (M+1)<sup>+</sup>]: 773.6

- 30 Etapa C: A un vial que contiene N- [7- (2- metil- piperidin- 4- il)- 5, 6, 7, 8- tetrahidro- [1, 2, 4] triazolo [4, 3- a] pirazin- 3- il]- 4- ((R)- 3- morfolin- 4- il- 1- fenilsulfanilmetil- propilamin)- 3- trifluoro metanosulfonil- bencenosulfonamida (20 mg, 0.026 mmol), 4'- cloro- bifenil- 2- carbaldehído (16.82 mg, 0.078 mmol) y cloruro de zinc (3.53 mg, 0.034 mol) se agregó metanol (1 mL) bajo nitrógeno y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó entonces cianoborohidruro de sodio (13.01 mg, 0.207 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró y se sometió a partición entre acetato de etilo y NaOH 2 M. La capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1 M, se secaron bajo Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por HPLC (Modificador de TFA al 0.1% en agua en MeCN) para dar el compuesto del título como una sal de TFA (5 mg, rendimiento del 18%).

- 40 <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, DMSO- d<sub>6</sub>) δ ppm 13.15 (d, J = 10.54 Hz, 1H), 8.08- 8.18 (m, 1H), 7.90- 8.01 (m, 1H), 7.66- 7.84 (m, 1H), 7.51- 7.61 (m, 4H), 7.34- 7.44 (m, 3H), 7.28- 7.34 (m, 2H), 7.22- 7.27 (m, 2H), 7.14- 7.21 (m, 1H), 7.02- 7.11 (m, 1H), 6.84 (t, J = 8.03 Hz, 1H), 4.06- 4.21 (m, 3H), 3.89- 4.03 (m, 4H), 3.62- 3.71 (m, 3H), 3.54- 3.64 (m, 4H), 3.48- 3.56 (m, 2H), 3.15- 3.28 (m, 1H), 2.95- 3.14 (m, 4H), 2.81- 2.92 (m, 2H), 2.63- 2.76 (m, 3H), 2.03- 2.22 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.55 Hz, 1H), 1.57 (br. s., 1H), 1.31 (d, J = 8.01 Hz, 1H), 1.21- 1.27 (m, 2H), 0.94 (d, J = 7.03 Hz, 1H) .

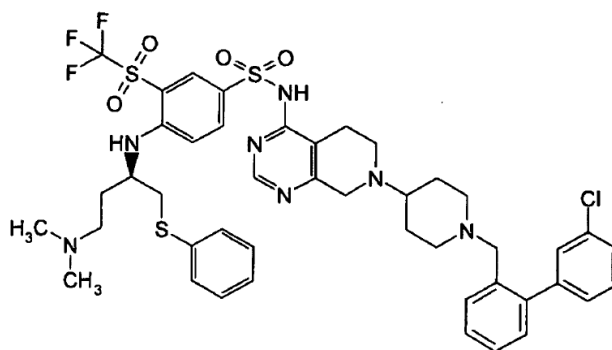
HR- MS (m/z, MH<sup>+</sup>): 973.29

Tiempo de retención de HPLC: 3.59 minutos (Sistema de HPLC Agilent 1100; columna C18 Inertsil ODS3 100 x 3mm; rata de flujo de 1.0 mL/minuto; gradiente de 5- 95% de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0.1%)

Acoplamiento de Suzuki con ácido 3-cloro-fenilborónico.

### Ejemplo 97

- 5 N-{7-[1-(3'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-4-((R)-3-dimetilamino-1-fenilsulfanilmetil-propilamin)-3-trifluorometanosulfonyl-bencenosulfonamida.



- Un vial de microondas equipado con una barra de agitación se cargó con carbonato de sodio (11.8 mg, 0.11 mmol). A continuación se colocó el vial en un horno y se secó durante 30 minutos. Se retiró entonces del horno y se dejó enfriar a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Se agregaron el Ejemplo 7 (50 mg, 0.056 mmol), ácido 3- cloro-fenilborónico (13.1 mg, 0.084 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (3.2 mg, 0.0028 mmol), seguido por DME: EtOH: agua (2 ml, relación de 2: 1: 1). La mezcla resultante se desgasificó por burbujeo de nitrógeno a través de la solución, y después se calentó convencionalmente a 80°C durante 16 horas. La reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (0-100% de metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar el compuesto del título (26 mg, rendimiento del 50%).

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm: 8.35 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.01, 9.03 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46-7.50 (m, 1H), 7.12- 7.43 (m, 11H), 6.71 (d, J = 9.54 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.10- 3.27 (m, 2H), 2.62- 2.96 (m, 8H), 2.49- 2.58 (m, 7H), 2.12 (m, 1H), 1.97- 2.07 (m, 2H), 1.84- 1.95 (m, 3H), 1.51- 1.63 (m, 2H) .

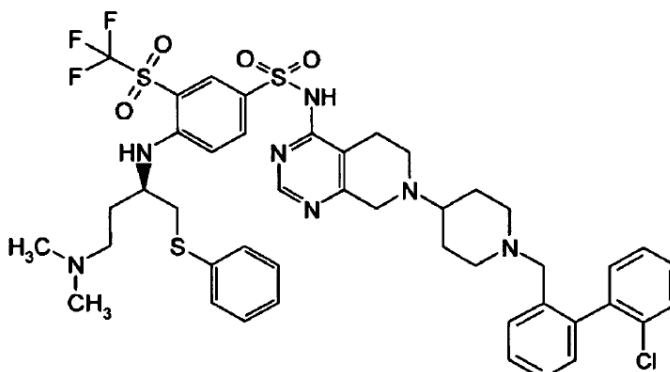
HR- MS (m/z, MH<sup>+</sup>): medición 928.55

- 20 Tiempo de retención de HPLC = 3.38 minutos (Sistema de HPLC Agilent 1100; columna C18 Inertsil ODS3 100 x 3mm; rata de flujo de 1.0 mL/minuto; gradiente: 5- 95% de acetonitrilo/agua con FA al 0.1% sobre 7.75 minutos).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante acoplamiento de Suzuki del Ejemplo 7 con el ácido borónico requerido siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 97 de arriba.

### Ejemplo 98

- 25 N-(7-(1-((2'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida

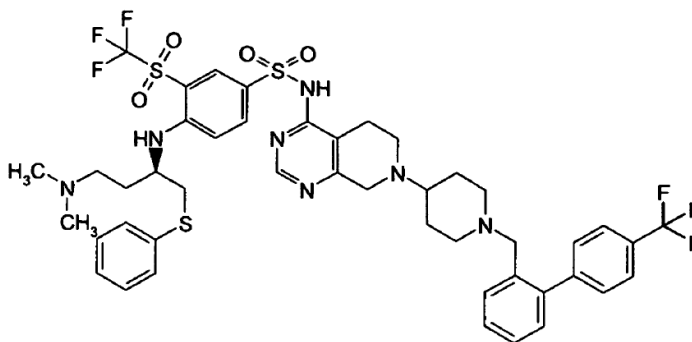




TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 928.27; Tiempo de retención de HPLC = 3.32 minutos.

### Ejemplo 99

(R)-4-(4-(dimetilamino)-1-feniltio)butan-2-ilamino)-N-(7-(1-((4'-trifluorometil)bifeni-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



5

TOF MS ES+ ( $M+H^+$ ): 962.30; Tiempo de retención de HPLC = 3.69 minutos.

Datos farmacológicos

Sección de ensayo de Biología

Método para la determinación de IC50

- 10 El método presente incluye la utilidad de un biosensor basado en Resonancia de Plasmón de Superficie (SPR) (Biacore<sup>TM</sup>, GE Healthcare, Uppsala, Suecia) para caracterizar los inhibidores de Bcl-2.

15 Biacore<sup>TM</sup> utiliza el fenómeno de resonancia de plasmón de superficie (SPR) para detectar y medir las interacciones de enlace. En un experimento típico de Biacore, una de las moléculas que interactúan (ligando) se inmoviliza sobre una matriz de dextrano flexible mientras se permite la interacción con el asociado (analito) para fluir a través de esa superficie. Una interacción enlazante resulta en un incremento en la masa sobre la superficie del sensor y un cambio directo correspondiente en el índice de refracción del medio en las cercanías de la superficie del sensor. Cambios en la señal debido a la asociación y disociación de los complejos son monitoreados de una manera no invasiva, de forma continua y en tiempo real, cuyos resultados se presentan en la forma de un sensorgrama.

- 20 El ensayo de SPR está configurado para examinar la inhibición en solución del enlazamiento de Bcl-2 a las superficies sensor que se derivan del péptido para generar valores de IC50 como una medida de la potencia del inhibidor. Formato de ensayo de la inhibición en solución:

- 25 El Biacore<sup>TM</sup> A100 (GE Healthcare, Uppsala, Suecia) se utilizó para conducir todos los experimentos descritos aquí. La preparación de la superficie del sensor y todos los experimentos de análisis de interacción se realizaron a 25°C. Los reactivos se adquirieron de GE Healthcare. El regulador de desarrollo que contiene Hepes 10 mM, pH 7.4, cloruro de sodio 150 mM, Ditiotretitol 1,25 mM, Dimetil sulfóxido al 3% y polisorbato 20 al 0,05% se utilizaron a lo largo de todos los análisis.

- 30 Los péptidos biotinilados BAK, BAD y NOXA se diluyeron a 10nM en un regulador de desarrollo y fueron capturados sobre una superficie de sensor pre-derivada con estreptavidina (chip sensor SA) a densidades de superficie del péptido en el rango de 50 - 100 R.U. Las superficies capturadas del péptido fueron bloqueadas con PEO<sub>2</sub>-biotina 500 µM. Un punto de detección en blanco en cada celda de flujo fue bloqueado de manera similar con PEO<sub>2</sub>-biotina y sirvió como mancha de referencia en el ensayo de competición.

- 35 Los análisis de interacción se realizaron equilibrando primero cada muestra dentro de una serie de diluciones del compuesto tres veces 6 puntos en el rango de 16 µM a 0.004 µM con BCL2 56 nm durante una hora durante los procedimientos de arranque del instrumento. Mezclas de compuestos de proteína se inyectaron entonces sobre cada superficie péptido en paralelo durante 60 segundos a una rata de flujo de 30mL/min. Muestras de control BCL2 56 nm también se prepararon y se ejecutan a intervalos regulares durante el ensayo. La regeneración de la superficie se realizó al final de cada ciclo de análisis por dos inyecciones de 30 segundos de glicina 10 mM, pH 2.5, cloruro de sodio 1 M, polisorbato 20 al 0.05%. Las muestras y las muestras de compuestos de control se realizaron por duplicado y los controles también se ejecutaron a intervalos regulares durante el ensayo para monitorear la
- 40 superficie y el rendimiento del ensayo.

Los análisis de datos se realizan utilizando software de evaluación Biacore™ A 100 v1.1 para validar la calidad del ensayo. Los puntos de reporte del nivel de enlazamiento se utilizaron en relación con las muestras de control de BCL2 para calcular los valores de % de inhibición para cada mezcla de proteínas compuesto. Estos datos son entonces representados gráficamente versus la concentración de compuesto y se analizaron en Tibco® Spotfire® V2.1 a través de regresión logística para calcular los valores de IC50 para cada compuesto. La Tabla 4 muestra el valor de IC50 de los compuestos seleccionados.

Tabla 4

Ejemplo	Nombre	Bcl-2 Biacore IC <sub>50</sub> (nM)
1	N-{7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-4-((R)-3-dimetilamin-1-fenilsulfanilmetilpropilamin)-3-nitro-bencenosulfonamida	100
2	(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-ciclohex-1-enil)metil) piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-nitrobencenosulfonamida	31
3	N-(7-((2S)-1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-nitrobenceno-sulfonamide	62
4	N-(7-((2S)-1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-2-metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometil-sulfonil) bencenosulfonamida, sal de trifluoroacetato	22
5	(R)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-N-(7-(1-((4'-fluorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d] pirimidin-4-il)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	25
6	(R)-N-(7-(1-((4'-bromobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio) butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	19
7	(R)-N-(7-(1-(2-bromobencil))piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	506
8	N-{7-[2-(4-Cloro-fenil)-5,5-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-4-(R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetilpropilamin)-3-trifluorometanosulfonilbencenosulfonamida	76
9	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-morfolin-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	144
10	(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil) piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	31
11	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio) butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida.	20
12	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio) butan-2-ilamino)-3,5-difluorobencenosulfonamida	3065

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Bcl-2 Biacore IC <sub>50</sub> (nM)
13	N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	502
14	N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	696
15	N-(4-(N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenil)-N-(2-(feniltio)etilo)acetamide	757
16	(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-morfolin-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	41
17	(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	22
18	N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)pentan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	579
19	(R)-N-(7-(1-((4'-cloro-5-fluorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	35
20	(R)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metilo)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	22
21	(R)-N-(7-(1-((4'-cloro-3-fluorobifenil-2-il)metilo)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	30
22	(R)-3-(4-(N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metilo)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)sulfamoil)-2-nitrofenilamin)-N,N-dimetil-4-(feniltio)butanamida	75
23	N-{7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-[(R)-3-(4-etilo-piperazin-1-il)-1-fenilsulfanilmetilpropilamin]-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	51
24	N-(7-(1-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etilo)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-morfolin-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	89
25	4-((R)-1-Benziloxymethyl-3-dimetilamin-propilamin)-N-{7-[1-(4'-cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	142
26	N-{7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-[(R)-1-(3-cloro-fenilsulfanilmetil)-3-dimetilamin-propylamin]-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	48

(continuación)

<b>Ejemplo</b>	<b>Nombre</b>	<b>Bcl-2 Biacore IC<sub>50</sub> (nM)</b>
<b>27</b>	N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metilo)-2-metilpiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-morfolin-1-(feniltio) butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	206
<b>28</b>	(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metilo) piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-clorofeniltio)-4-(dimetilamin)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	44
<b>29</b>	N-(7-(1-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-1-(2-clorofeniltio)-4-(dimetilamin)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	73
<b>30</b>	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)-4-(piperidin-1-il) butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	128
<b>31</b>	N-(7-(1-(1-(4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)etil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-morfolin-1-(feniltio) butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	84
<b>32</b>	(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil) piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-clorofeniltio)-4-(dimetilamin)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	87
<b>33</b>	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-clorofeniltio)-4-(dimetilamin)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	73
<b>34</b>	N-(7-(1-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-1-(2-clorofeniltio)-4-(dimetilamin)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	99
<b>35</b>	N-(7-(1-(1-(4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)etil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	80
<b>36</b>	(R)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-metoxibifenil-2-il)metilo)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	34
<b>37</b>	N-(7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-[(R)-3-dimetilamin-1-(4-fluorofenilsulfanilmetil)-propilamin]-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	58
<b>38</b>	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido [3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2,6-diclorofeniltio)-4-(dimetilamino) butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	41
<b>39</b>	N-(7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-[(R)-1-(3,4-dicloro-fenisulfanilmetil)-3-dimetilamin-propilamin]-3-trifluorometanosulfonil-benceno-sulfonamida	41

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Bcl-2 Biacore IC <sub>50</sub> (nM)
40	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-clorofeniltio)-4-(dimetilamin)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	32
41	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(3,5-diclorofeniltio)-4-(dimetilamin)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	259
42	N-(7-(1-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-morfolin-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	97
43	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)pentan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	2419
44	N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)propan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	235
45	N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metilo)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)propan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	365
46	(R)-N-(7-(1-(2-(but-2-iniloxi)bencil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida, sal de trifluoroacetato	1770
47	N-(7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-[(R)-3-dimetilamin-1-(2-fluorofenilsulfanilmetil)-propilamin]-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	25
48	N-((S)-7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-6-metilo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-3-dimetilamin-1-fenilsulfanilmetilpropilamin)-3 trifluorometanosulfonil-benceno sulfonamida	353
49	N-((R)-7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-6-metilo-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-3-dimetilamin-1-fenilsulfanilmetilpropilamin)-3-trifluorometanosulfonil-benceno sulfonamida	33
50	(R)-N-(2-cloro-7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	31
51	N-(7-(1-(1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	35
52	N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(2-(feniltio)etilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	1307
53	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida	66

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Bcl-2 Biacore IC <sub>50</sub> (nM)
54	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-ciano-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino) bencenosulfonamida	173
55	(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil) piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-fluorofeniltio)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	35
56	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-fluorofeniltio)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	27
57	N-(7-[1-(4'-Fluoro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-[(R)-1-(3-cloro-fenilsulfanilmetil)-3-dimetilamin-propilamin]-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	99
58	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(morfolin-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-nitrobencenosulfonamida	66
59	N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio) pentan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	579
60	(R)-N-(7-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-metoxiciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio) butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	63
61	(R)-N-(7-(4-(2-bromobencil)-4-metoxiciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio) butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	306
62	N-(7-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)ciclohexilo)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	174
63	N-(7-(4-bencilidenciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3 trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	1184
64	(R)-N-(7-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-hidroxiciclohexil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio) butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	70
65	N-(7-(1-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-morfolin-1-(feniltio) butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	181
66	N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	36
67	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	42

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Bcl-2 Biacore IC <sub>50</sub> (nM)
68	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-morfolin-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	235
69	N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-3-fluoropiperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	47
70	(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil) piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	51
71	(R)-N-(7-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-nitrobencenosulfonamida	20
72	(R)-N-(6-(1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-6,7-dihidro-5H-pirrol[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-morfolin-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	971
73	(R)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	26
74	N-(7-(1-((S)-1-(4'-clorobifenil-2-il)etil)-4-deuteropiperidin-4-il)-2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-1-(2-fluorofeniltio)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	41
75	(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-2-(dimetilamin)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-fluorofeniltio)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	66
76	(R)-N-(7-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metilo)-4-metoxi-1-dueterociclohexil)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-fluorofeniltio)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	N/A
77	4-((R)-1-Benciloximetil-3-dimetilamin-propilamin)-N-(7-[4-deutero-1-(4'-cloro-4-fluoro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	N/A
78	N-(7-(1-[2-(4-Cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-4-deutero-piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-[(R)-3-(isopropil-metil-amino)-1-fenilsulfanilmetilpropilamin]-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	41
79	4-((R)-3-Amino-1-fenilsulfanilmetilpropilamin)-N-(7-[4-deutero-1-(4'-cloro-4-fluoro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	84

(continuación)

Ejemplo	Nombre	Bcl-2 Biacore IC <sub>50</sub> (nM)
80	4-((2R)-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	225
81	4-((2R)-4-(8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	312
82	(R)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio) 4-(pyrrolidin-1-il)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	109
83	(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-fluorofeniltio)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	28
84	N-(7-[4-Deutero-1-(4'-cloro-4-fluoro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-3-dimetilamin-1-fenilsulfanilmetilpropilamin)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	73
85	(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(feniltio)-4-(pirrolidin-1-il)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	30
86	N-(7-{1-[(R)-1-(4'-Cloro-bifenil-2-il)-etil]-4-deuteropiperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetilpropilamin)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	46
87	(R)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(1-(2-fluorofeniltio)-4-(4-metilpiperazin-1-il)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	32
88	N-(7-{1-[(S)-1-(4'-Cloro-bifenil-2-il)-etil]-4-deuteropiperidin-4-il}-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetilpropilamin)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	2308
89	(R)-N-(7-(1-((4'-cloro-4-fluorobifenil-2-il)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-(4-etilpiperazin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	35
90	N-(7-(1-(1-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)etil) 4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-((R)-4-D-morfolin-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	149
91	(R)-N-(7-(1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-4-deuteropiperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-4-(4-morfolin-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	41

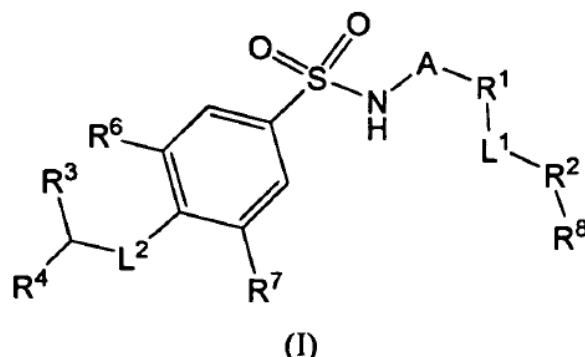


(continuación)

<b>Ejemplo</b>	<b>Nombre</b>	<b>Bcl-2 Biacore IC<sub>50</sub> (nM)</b>
<b>92</b>	N-{6-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-3-il}-4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetilpropilamin)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	194
<b>93</b>	N-{6-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,2,3a,6-tetraaza-azulen-3-il}-4-((R)-3-dimetilamin-1-fenil-sulfanilmetil-propilamin)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	24
<b>94</b>	N-{7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetilpropilamin)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	405
<b>95</b>	N-{7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-azepan-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetilpropilamin)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	1900
<b>96</b>	N-{7-[1-(4'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-2-metilo-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-il}-4-((R)-3-morfolin-4-il-1-fenilsulfanilmetilpropilamin)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida, sal de trifluoroacetato	144
<b>97</b>	N-{7-[1-(3'-Cloro-bifenil-2-ilmetil)-piperidin-4-il]-5,6,7,8-tetrahidro-pirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-4-((R)-3-dimetilamin-1-fenilsulfanilmetilpropilamin)-3-trifluorometanosulfonil-bencenosulfonamida	49
<b>98</b>	N-{7-(1-((2'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il}-4-((R)-4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-3-(trifluorometilsulfonil) bencenosulfonamida	36
<b>99</b>	(R)-4-(4-(dimetilamin)-1-(feniltio)butan-2-ilamin)-N-(7-(1-((4'-trifluorometil)bifenil-2-il)metil)piperidin-4-il)-5,6,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]pirimidin-4-il)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida	37

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

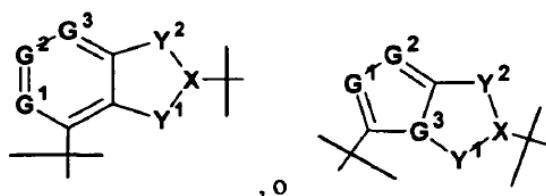


en donde

- 5 A es un radical bicíclico divalente que comprende una estructura cíclica saturada y una estructura cíclica insaturada, en donde dicha estructura cíclica insaturado está unida a NH, y dicha estructura cíclica saturado está unida a R<sup>1</sup>, en donde A es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionados de halógeno, OH, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo, CN, o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>;
- 10 R<sup>1</sup> es cicloheteroalquilo de 3- a 8- miembros, (C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub>) cicloalquilo, o un grupo (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo el cual es no sustituido o sustituido con (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, halógeno, OR<sup>57</sup>, NR<sup>58</sup>R<sup>59</sup>, o deuterio;
- L<sup>1</sup> es (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilenlo, (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>) alquenileno, -C (O) -, - C (O) O-, C (O) N-, - (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilenlo C (O)-, -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilenlo- C (O) O-, o un enlace, en donde L<sup>1</sup> es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>4</sub>) alquilo sustituido con halo, o (C<sub>3</sub>- C<sub>8</sub>) cicloalquilo;
- L<sup>2</sup> es (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilenlo, NR<sup>9</sup>, -O-, o -S- ;
- 15 R<sup>2</sup> es (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, heteroarilo de 5- a 14- miembros, cicloheteroalquilo de 3- a 8- miembros, o (C<sub>3</sub>- C<sub>14</sub>) cicloalquilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más de halógeno, OH, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo, o CN;
- 20 R<sup>8</sup> es (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, C<sub>3</sub>- C<sub>14</sub>) cicloalquilo, halógeno, cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros, en el cual cualquiera de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo, OH, o NR<sup>44</sup>R<sup>45</sup>;
- 25 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente H, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilen- (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilen- (heteroarilo de 5- a 14- miembros), (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilen- CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilen- O- R<sup>15</sup>, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilen- NR<sup>13</sup>R<sup>14</sup>, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilen- (cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros), (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- S- (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilen- COR<sup>18</sup>, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilen- C (O) O- R<sup>18</sup>, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilen- O- C (O)- R<sup>20</sup>, (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- S- R<sup>21</sup>, (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- SOR<sup>22</sup>, o (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- SO<sub>2</sub>R<sup>23</sup>;
- 30 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son cada uno independientemente H, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub> (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo, halógeno, (C<sub>3</sub>- C<sub>14</sub>) cicloalquilo, o CN;
- 35 R<sup>9</sup> es H, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- (heteroarilo de 5- a 14- miembros), -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- CONR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- O- R<sup>48</sup>, -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- NR<sup>49</sup>R<sup>50</sup>, -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- (cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros), -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- S- (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- C (O) R<sup>51</sup>, -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- C (O) O- R<sup>52</sup>, -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- O- C (O)- R<sup>53</sup>, -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- S- R<sup>54</sup>, -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- SOR<sup>55</sup>, -(C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- SO<sub>2</sub>R<sup>56</sup>, - C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, -C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, -C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- (heteroarilo de 5- a 14- miembros), - C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- (cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros), - C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- CONR<sup>46</sup>R<sup>47</sup>, -C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- O- R<sup>48</sup>, -C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- NR<sup>49</sup>R<sup>50</sup>, -C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilo- S- (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, -C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- C (O) R<sup>51</sup>, -C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- C (O) O- R<sup>52</sup>, -C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- O- C (O)- R<sup>53</sup>, -C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- S- R<sup>54</sup>, -C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilen- SOR<sup>55</sup>, o -C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>3</sub>) alquilo SO<sub>2</sub>R<sup>56</sup>;
- 40 R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>44</sup>, R<sup>45</sup>, R<sup>46</sup>, R<sup>47</sup>, R<sup>49</sup>, R<sup>50</sup>, R<sup>57</sup>, R<sup>58</sup>, y R<sup>59</sup> son cada uno independientemente H, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>2</sub>- C<sub>6</sub>) alquenilo, (C<sub>2</sub>- C<sub>6</sub>) alquinilo, OH, -C (O) (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxi, halógeno, (C<sub>3</sub>- C<sub>14</sub>) cicloalquilo, (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, cicloheteroalquilo de 4- a 14- miembros, o heteroarilo de 5- a 14- miembros, en donde

cada uno de los grupos hidrocarburo anteriormente mencionados es opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de halógeno, hidroxilo, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alcoxi, amino, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilamino, di((C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo) amino o ciano;

- 5 o R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> junto con el N al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4- a 8- miembros, heteroarilo de 5- a 14- miembros, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido;
- o R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> junto con el N al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4- a 8- miembros, heteroarilo de 5- a 14- miembros, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido;
- o R<sup>58</sup> y R<sup>59</sup> junto con el N al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4- a 8- miembros, heteroarilo de 5- a 14- miembros, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido;
- 10 o R<sup>44</sup> y R<sup>45</sup> junto con el N al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4- a 8- miembros, heteroarilo de 5- a 14- miembros, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido;
- o R<sup>46</sup> y R<sup>47</sup> junto con el N al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4- a 8- miembros, heteroarilo de 5- a 14- miembros, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido;
- 15 o R<sup>49</sup> y R<sup>50</sup> junto con el N al cual están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4- a 8- miembros, heteroarilo de 5- a 14- miembros, cada uno de los cuales es sustituido o no sustituido;
- R<sup>15</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>48</sup>, R<sup>51</sup>, R<sup>52</sup>, R<sup>53</sup>, R<sup>55</sup>, y R<sup>56</sup> son cada uno independientemente -(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilen- (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, o -(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilen- (heteroarilo de 5- a 14- miembros ), cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, OH, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo, o CN;
- 20 R<sup>21</sup> y R<sup>54</sup> son cada uno independientemente (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, heteroarilo de 5- a 14- miembros, -(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilen- (C<sub>6</sub>- C<sub>14</sub>) arilo, o -(C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilen-(heteroarilo de 5- a 14- miembros), cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de halógeno, OH, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo, o CN;
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 2. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde A es:



donde

G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, y G<sup>3</sup>, son cada uno independientemente CR<sup>29</sup> o N;

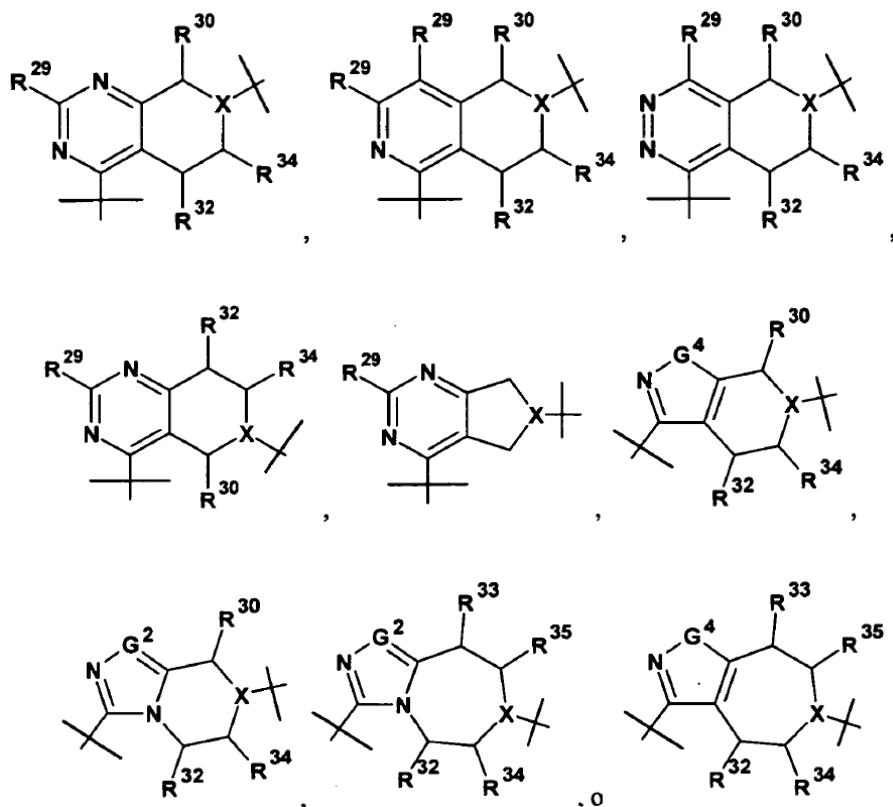
- 30 Y<sup>1</sup> e Y<sup>2</sup> son cada uno independientemente- CR<sup>30</sup>R<sup>31</sup>-, - CR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>- CR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>-, - NR<sup>36</sup>-, - CR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>- NR<sup>39</sup>-, - O-, - S-, - CR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>- O-, o -CR<sup>42</sup>R<sup>43</sup>- S-;

X es CH o N; y

R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup>, R<sup>33</sup>, R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup>, R<sup>41</sup>, R<sup>42</sup>, and R<sup>43</sup> son cada uno independientemente H, (C<sub>1</sub>- C<sub>6</sub>) alquilo, halógeno, (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) alquilo sustituido con halo, o (C<sub>3</sub>- C<sub>14</sub>) cicloalquilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2 en donde A es

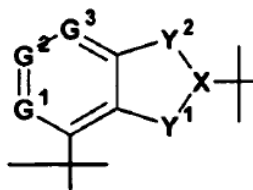


en donde

X es CH o N;  $G^2$  es  $CR^{29}$ , o N;  $G^4$  es O, S, o  $NR^{60}$ ; y

- 5  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ ,  $R^{35}$ , y  $R^{60}$  son cada uno independientemente H, metilo, etilo, propilo, Cl, F, o  $CF_3$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 2 en donde A es



donde al menos uno de  $G^1$ ,  $G^2$ , y  $G^3$  son N

- 10  $Y^1$  e  $Y^2$  son cada uno independientemente  $-CR^{30}R^{31}-$ , o  $-CR^{32}R^{33}-CR^{34}R^{35}-$ ;

X es N, y

$R^{30}$ ,  $R^{31}$ ,  $R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ , y  $R^{35}$  son cada uno independientemente H, metilo, etilo, propilo, Cl, F, o  $CF_3$  o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dos de  $G^1$ ,  $G^2$ , y  $G^3$  son N, y el restante G es  $CR^{29}$ ;

$Y^1$  es  $-CR^{32}R^{33}-CR^{34}R^{35}-$ ;

$Y^2$  es  $-CR^{30}R^{31}-$ ;

$R^{29}$  es H, metilo, Cl, F,  $CF_3$ ;

$R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ , y  $R^{35}$  son H;

$R^{30}$  y  $R^{31}$  son H; y

5 X es N;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5 en donde  $G^1$  y  $G^3$  son N, y  $G^2$  es  $CR^{29}$ ;

$Y^1$  es  $-CR^{32}R^{33}-CR^{34}R^{35}-$ ;

$Y^2$  es  $-CR^{30}R^{31}-$ ;

10  $R^{29}$  es H, metilo, Cl, F, o  $CF_3$ ;

$R^{32}$ ,  $R^{33}$ ,  $R^{34}$ , y  $R^{35}$  son H; y

X es N;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 7. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde  $R^1$  es piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidrofurano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, o fenilo cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de metilo, etilo, propilo, Cl, F, Br, I, o metoxi; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde  $L^1$  es  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ , o un enlace, y  $L^2$  es  $-CH_2-$  o  $NH$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 9. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde  $R^2$  es fenilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, o piridazinilo, cada uno de los cuales es no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de metilo, dimetilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo,  $CF_3$ , o  $CH_2Cl$ ; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 10. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1- 10, en donde  $R^3$  y  $R^4$  son independientemente ( $C_1-$   $C_6$ ) alquilo, ( $C_1-$   $C_3$ ) alquilen- ( $C_6-$   $C_{14}$ ) arilo, ( $C_1-$   $C_3$ ) alquilen- (heteroarilo de 5- a 14- miembros), ( $C_1-$   $C_3$ ) alquilen-  $CONR^{16}R^{17}$ , ( $C_1-$   $C_3$ ) alquilen- O-  $R^{15}$ , ( $C_1-$   $C_3$ ) alquilen-  $NR^{13}R^{14}$ , ( $C_1-$   $C_3$ ) alquilen- (cicloheteroalquilo de 3- a 14- miembros), o ( $C_1-$   $C_3$ ) alquilen-S- ( $C_6-$   $C_{14}$ ) arilo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

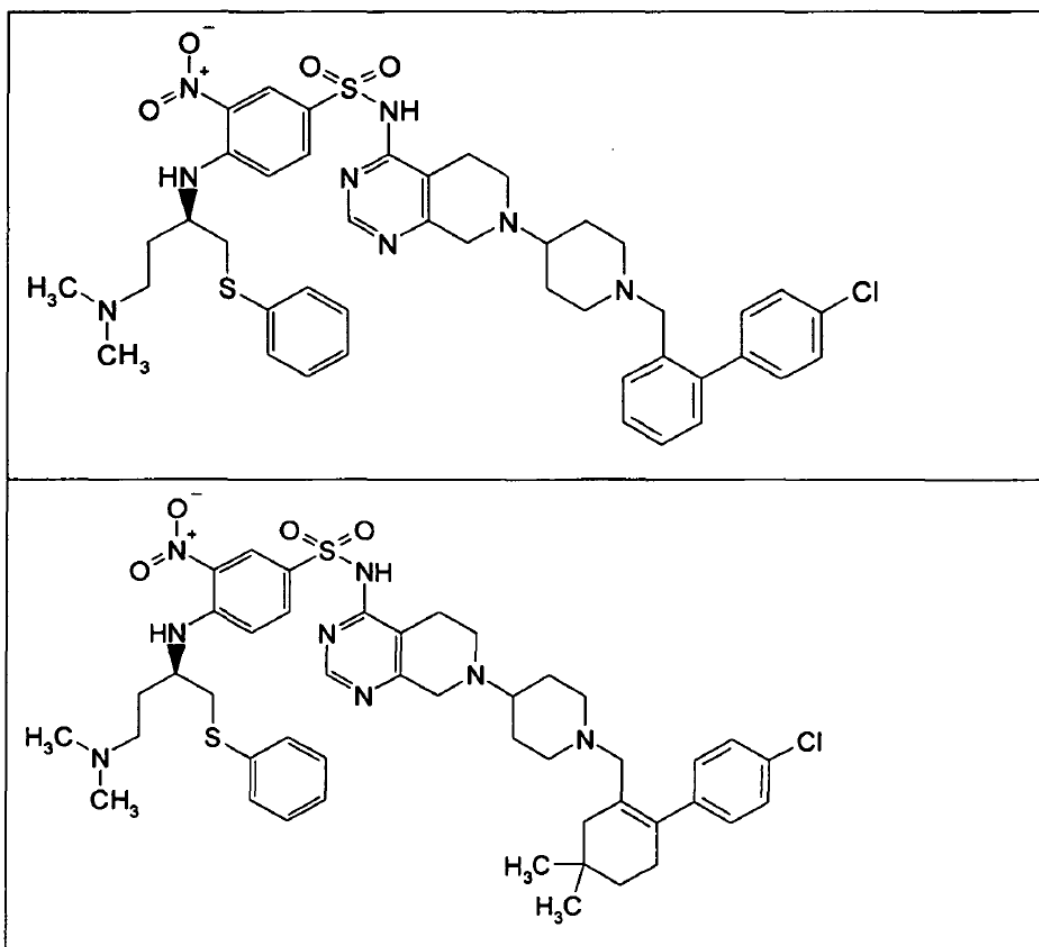
11. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde

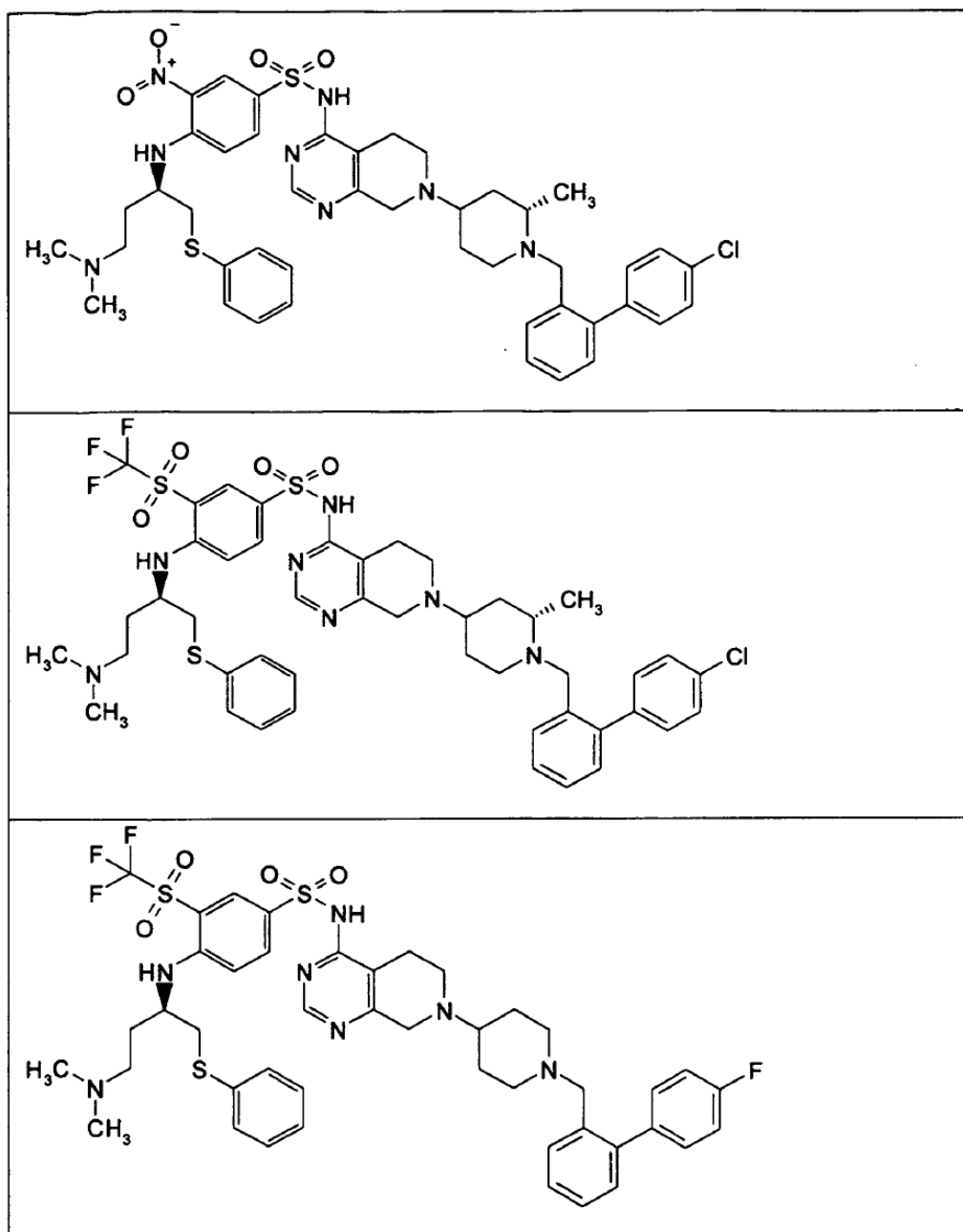
30  $R^3$  es  $-CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2-$  fenilo,  $-CH_2CH_2CH_2-$  fenilo,  $-CH_2-$  piridinilo,  $-CH_2CH_2-$  piridinilo,  $-CH_2-$  pirimidinilo,  $-CH_2CH_2-$  pirimidinilo,  $-CH_2C(O)NCH_3CH_3$ ,  $-CH_2C(O)NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2C(O)NCH_3CH_3$ ,  $-CH_2-O-CH_3$ ,  $-CH_2-O-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2-S-$  fenilo,  $-CH_2CH_2-S-$  fenilo, o  $-CH_2CH_2CH_2-S-$  fenilo; y

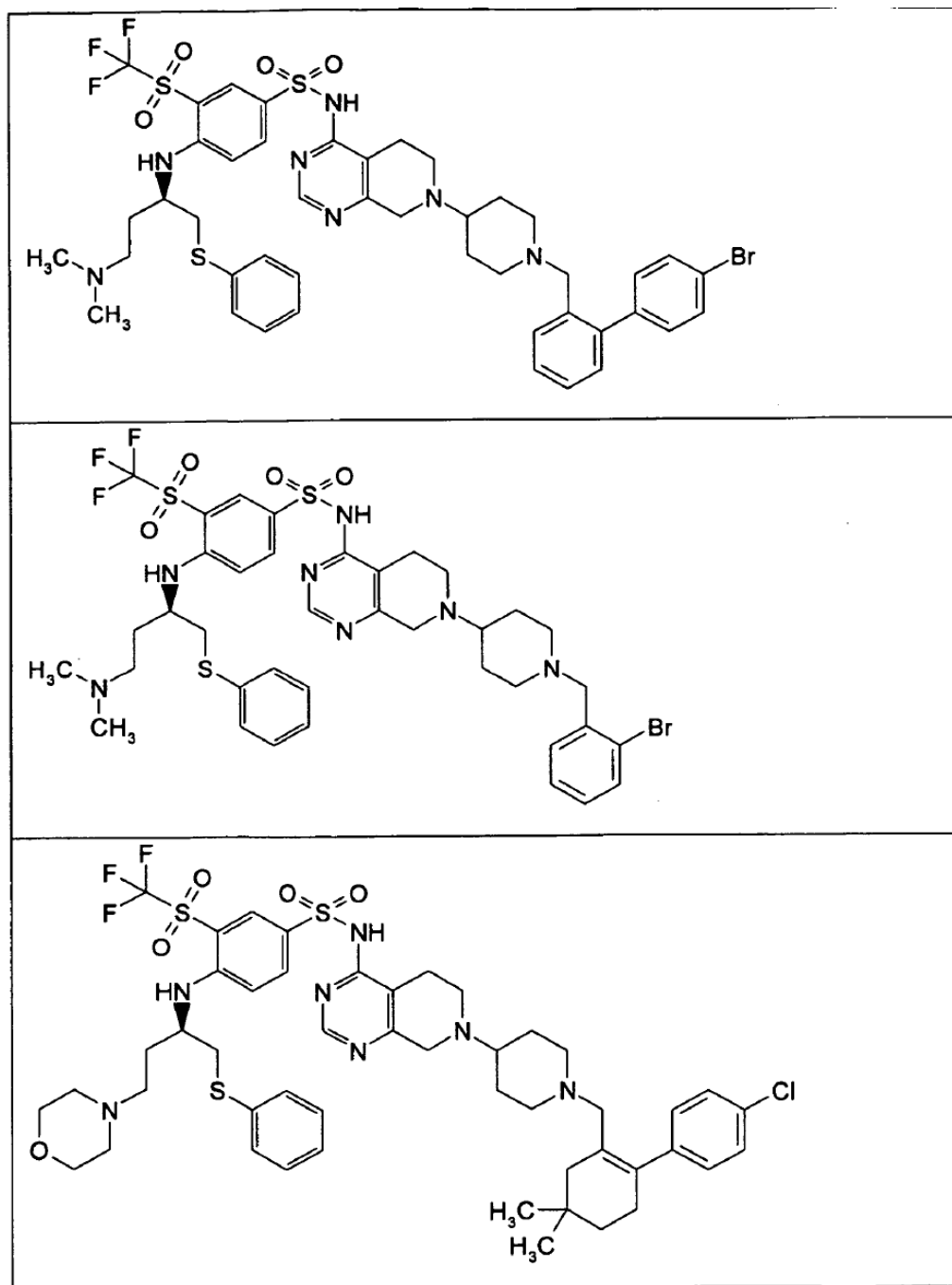
$R^4$  es  $-CH_2C(O)CH_3$ ,  $-CH_2C(O)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2C(O)CH_3$ ,  $-CH_2-S-CH_3$ ,  $CH_2-S-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$ ,  $-CH_2-NHCH_3$ ,  $-CH_2-NH_2$ ,  $-CH_2-NH-$  fenilo,  $-CH_2-CH_2-N(CH_3)(CH_3)$ ,  $-CH_2CH_2-NHCH_3$ ,  $-CH_2CH_2-NH_2$ , o  $-CH_2CH_2-NH-$  fenilo;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

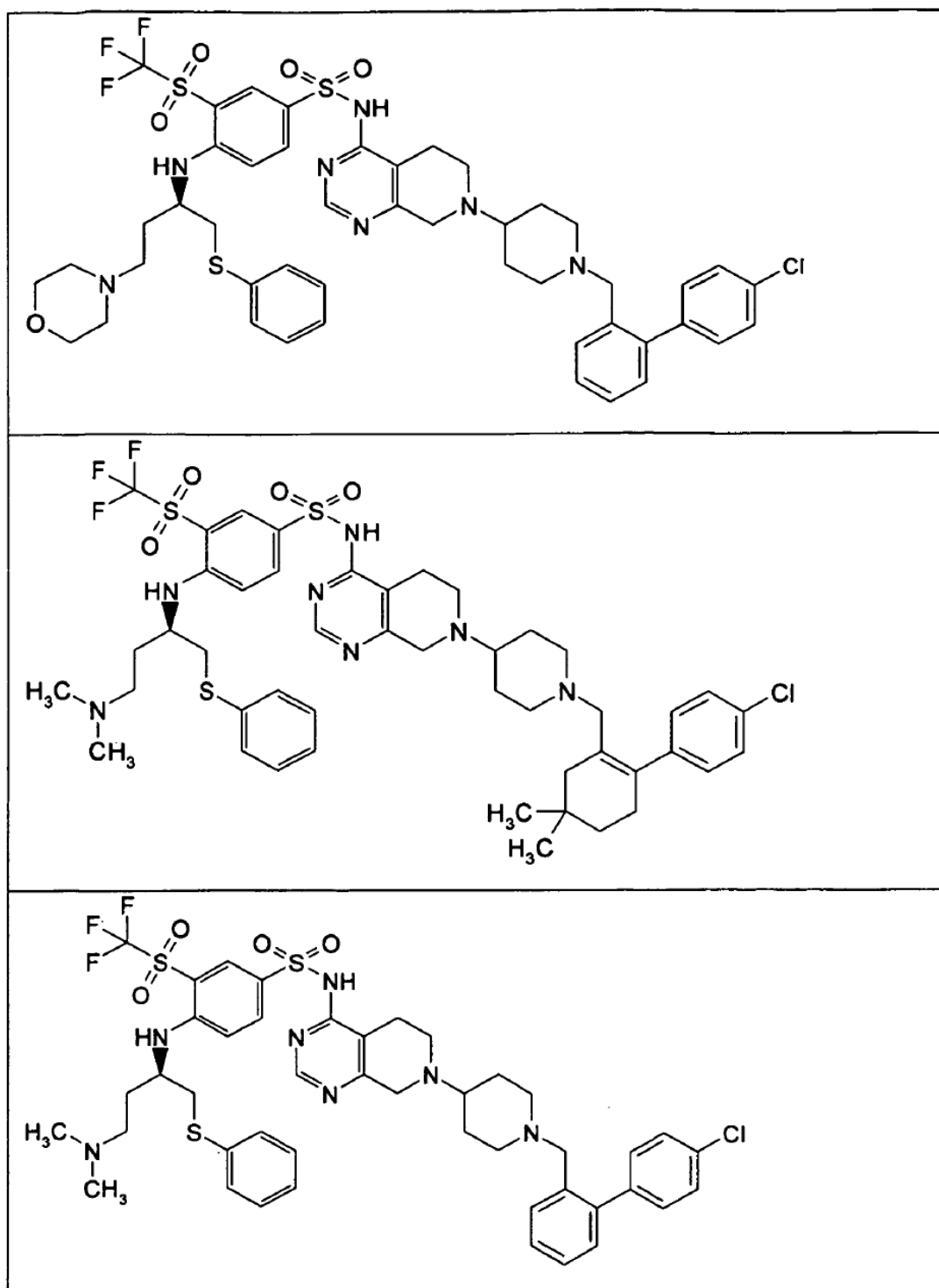
12. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se reivindica en la reivindicación 1, seleccionado de:

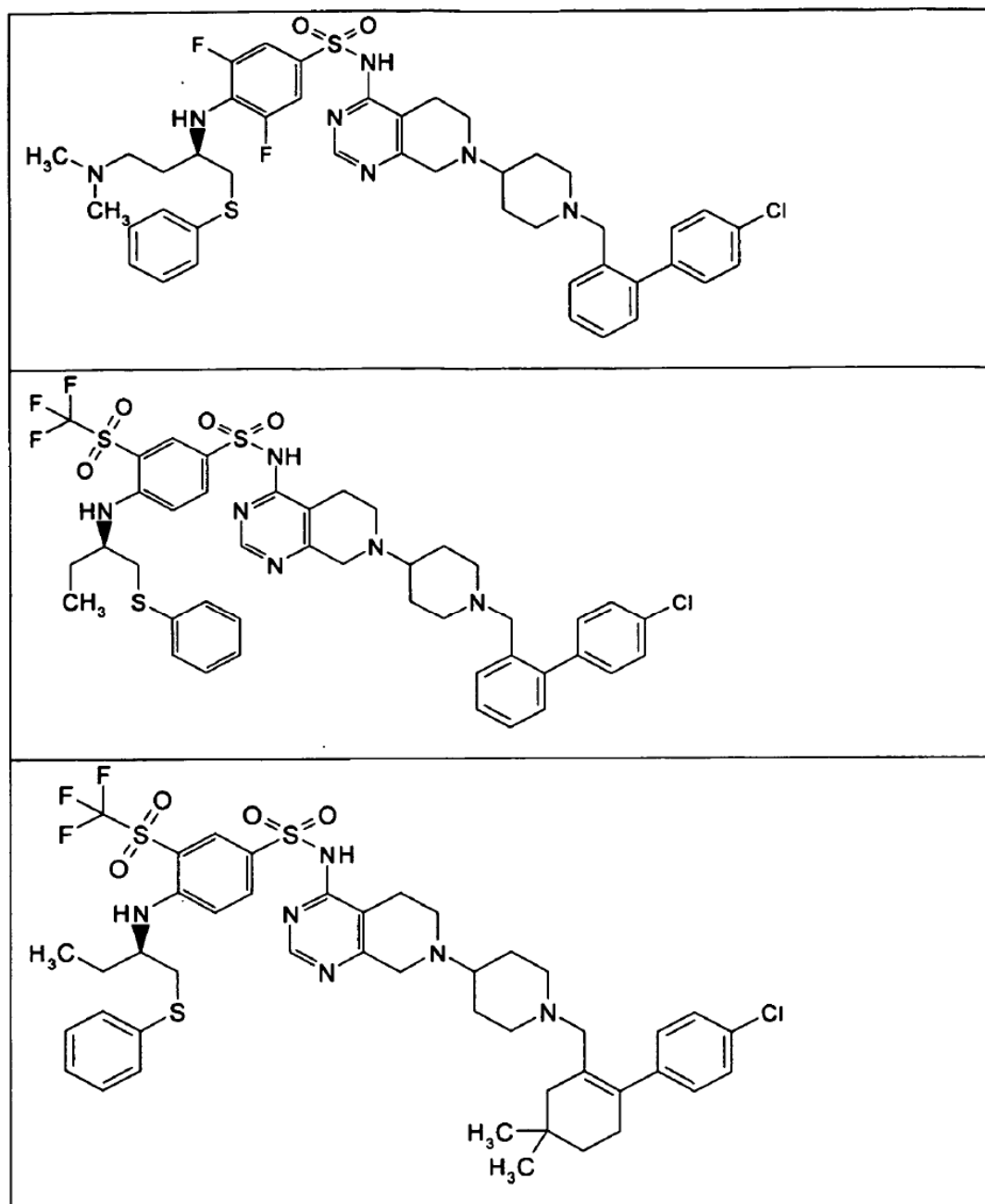


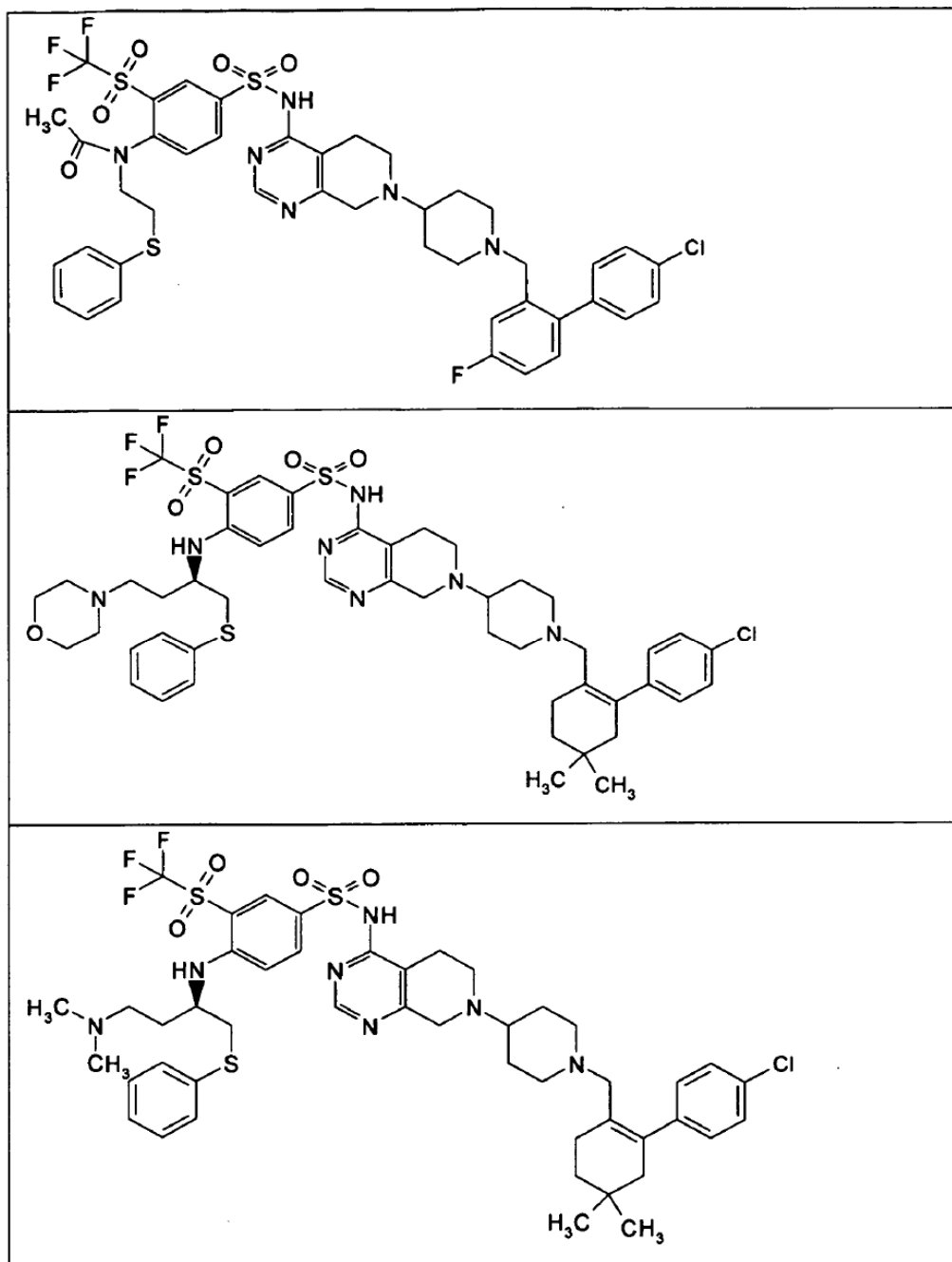


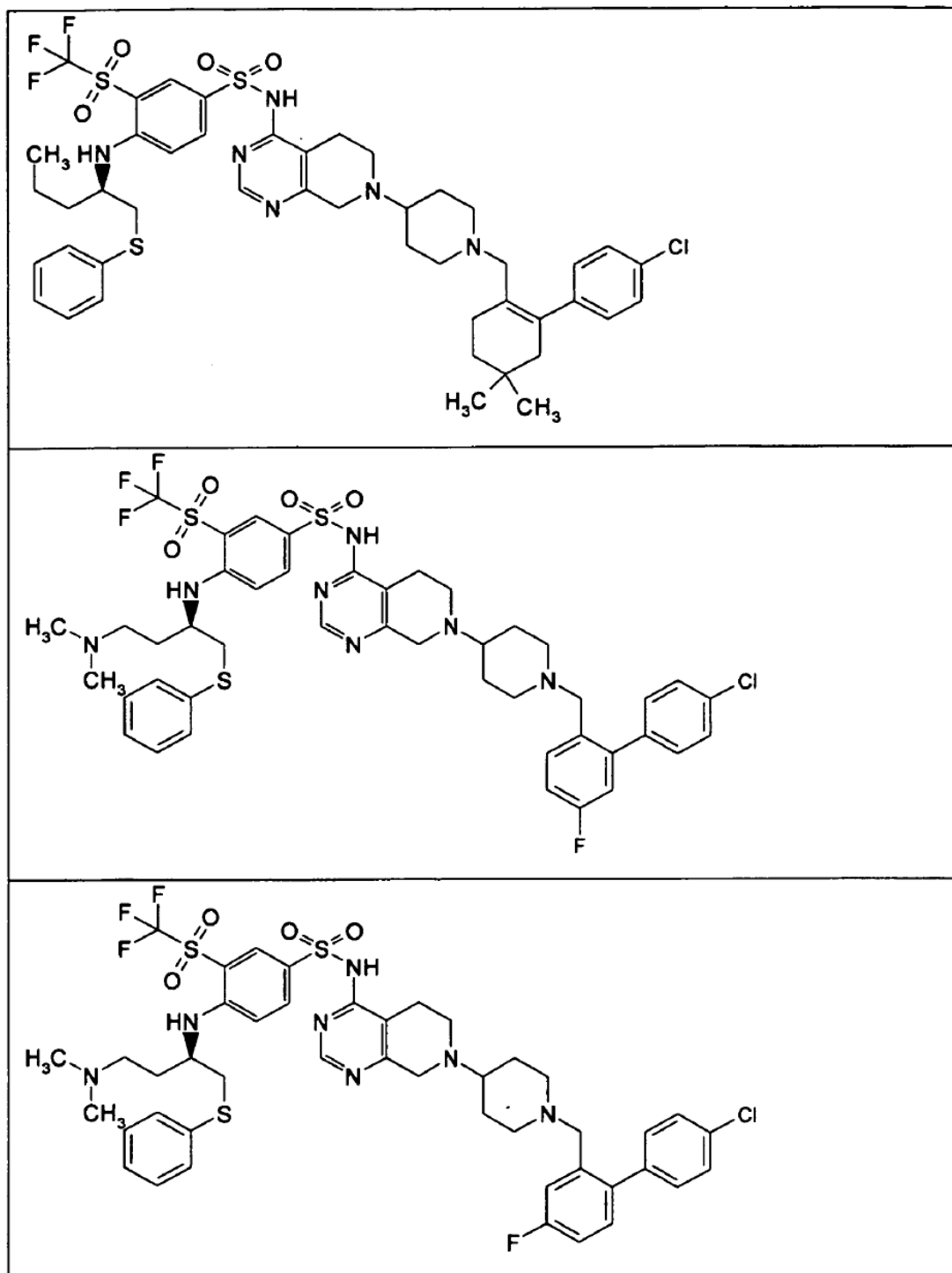


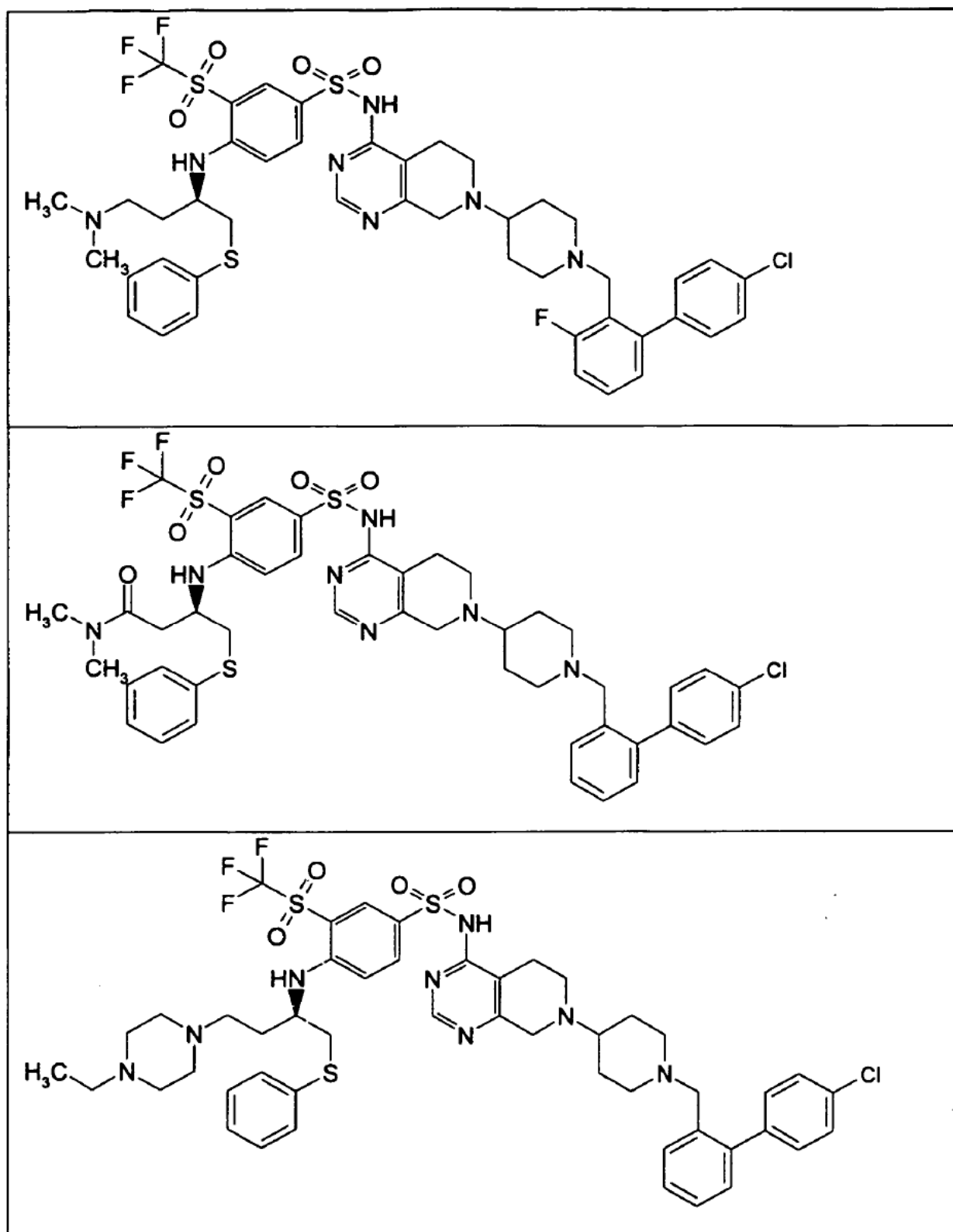


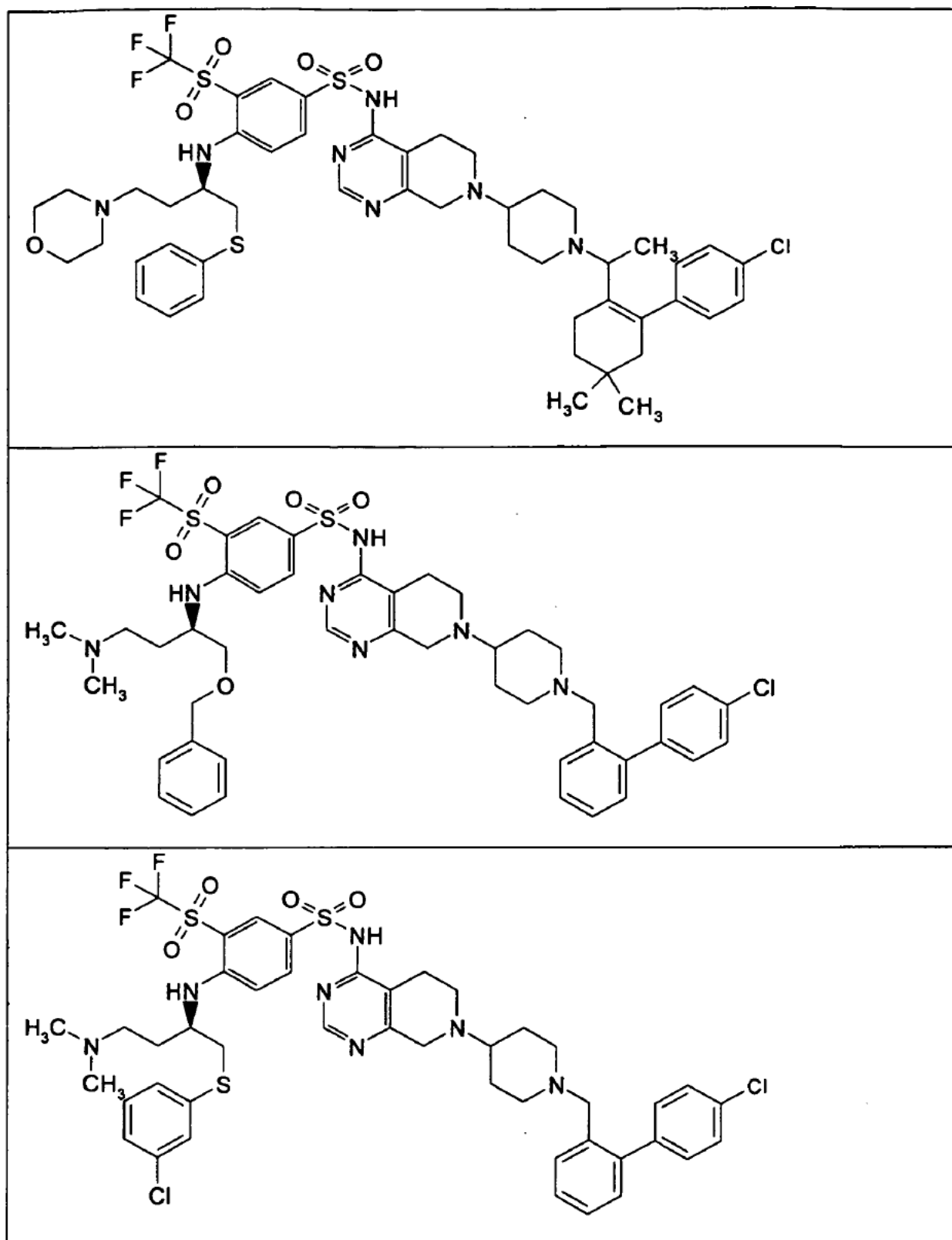


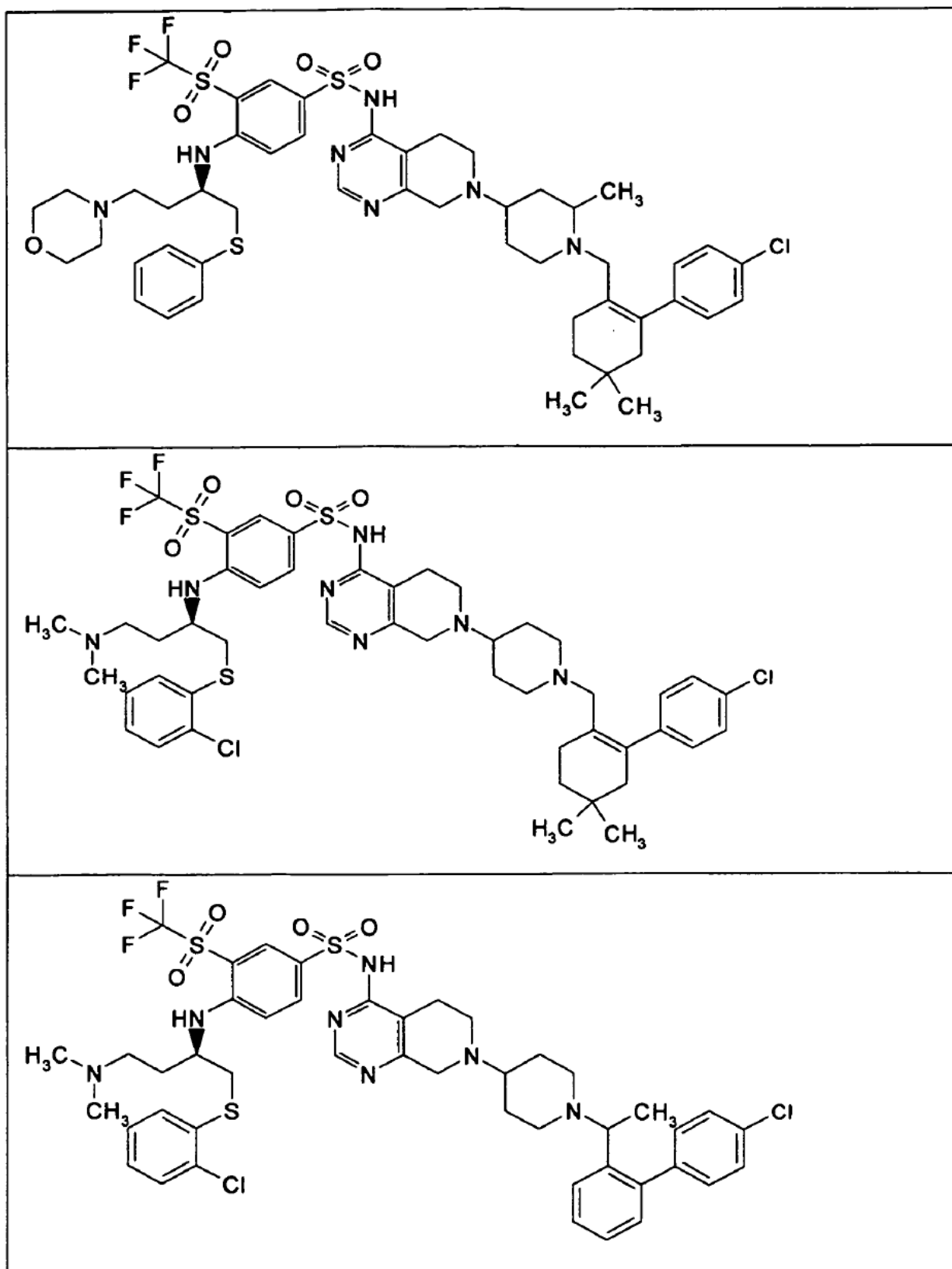


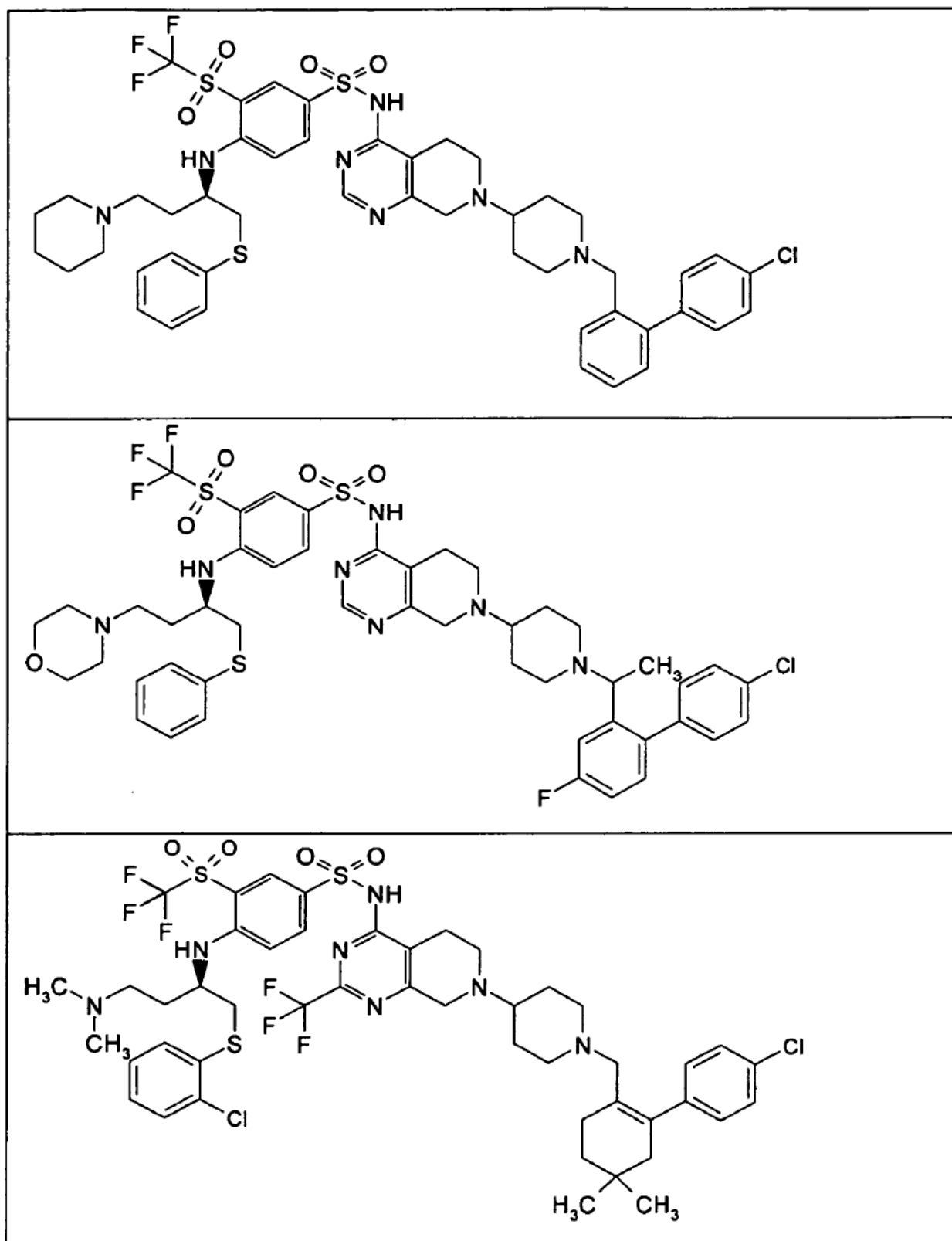




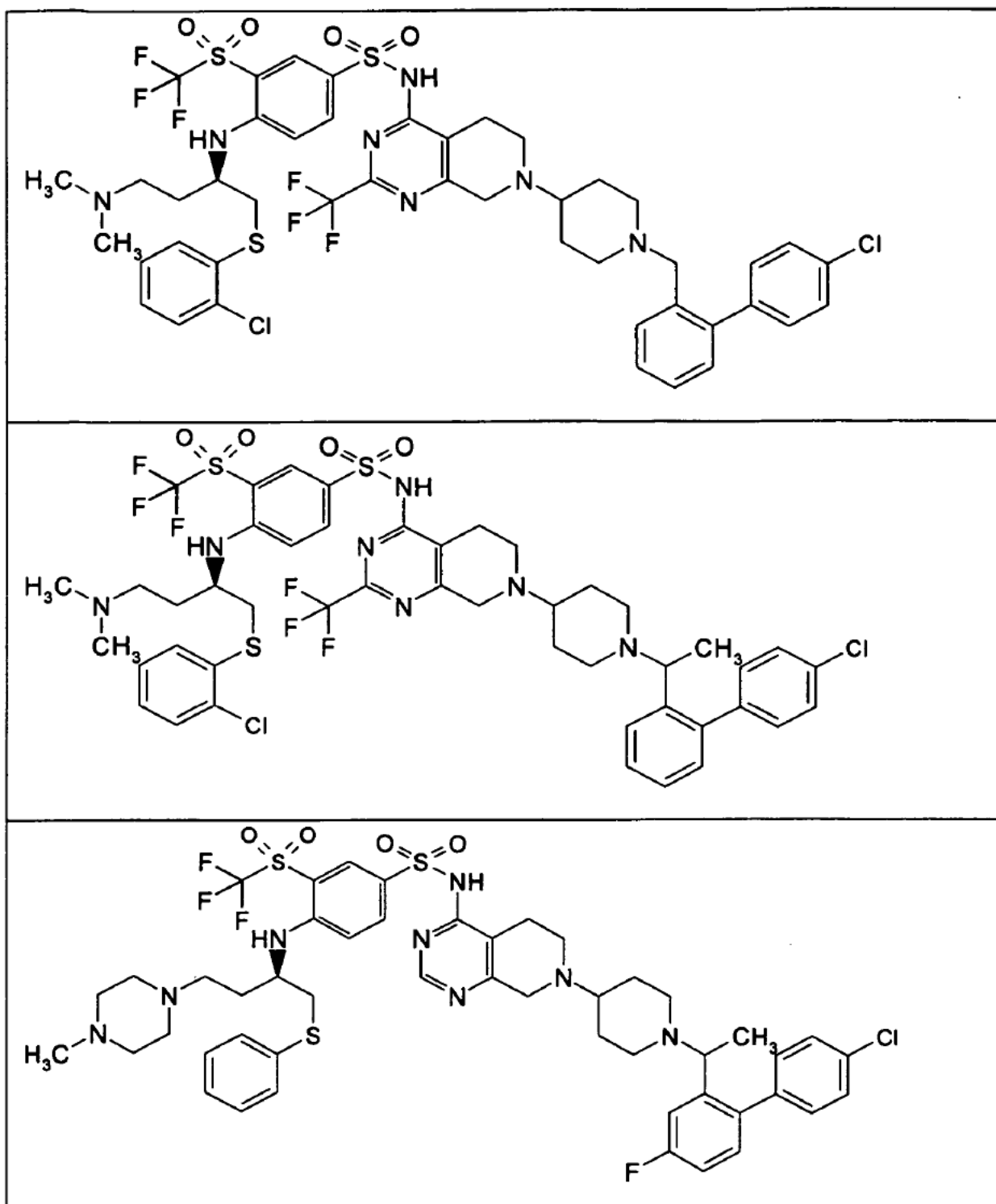


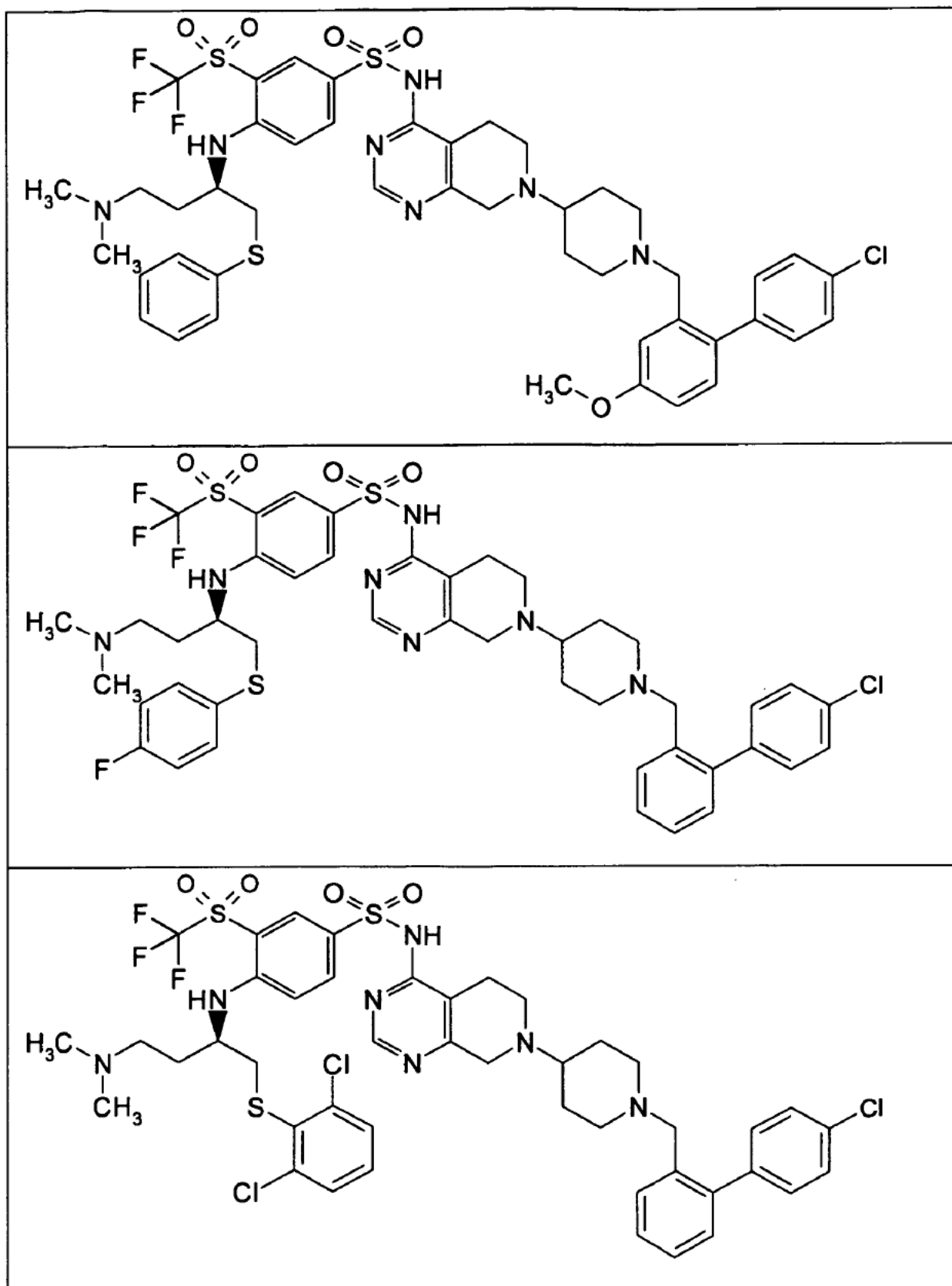


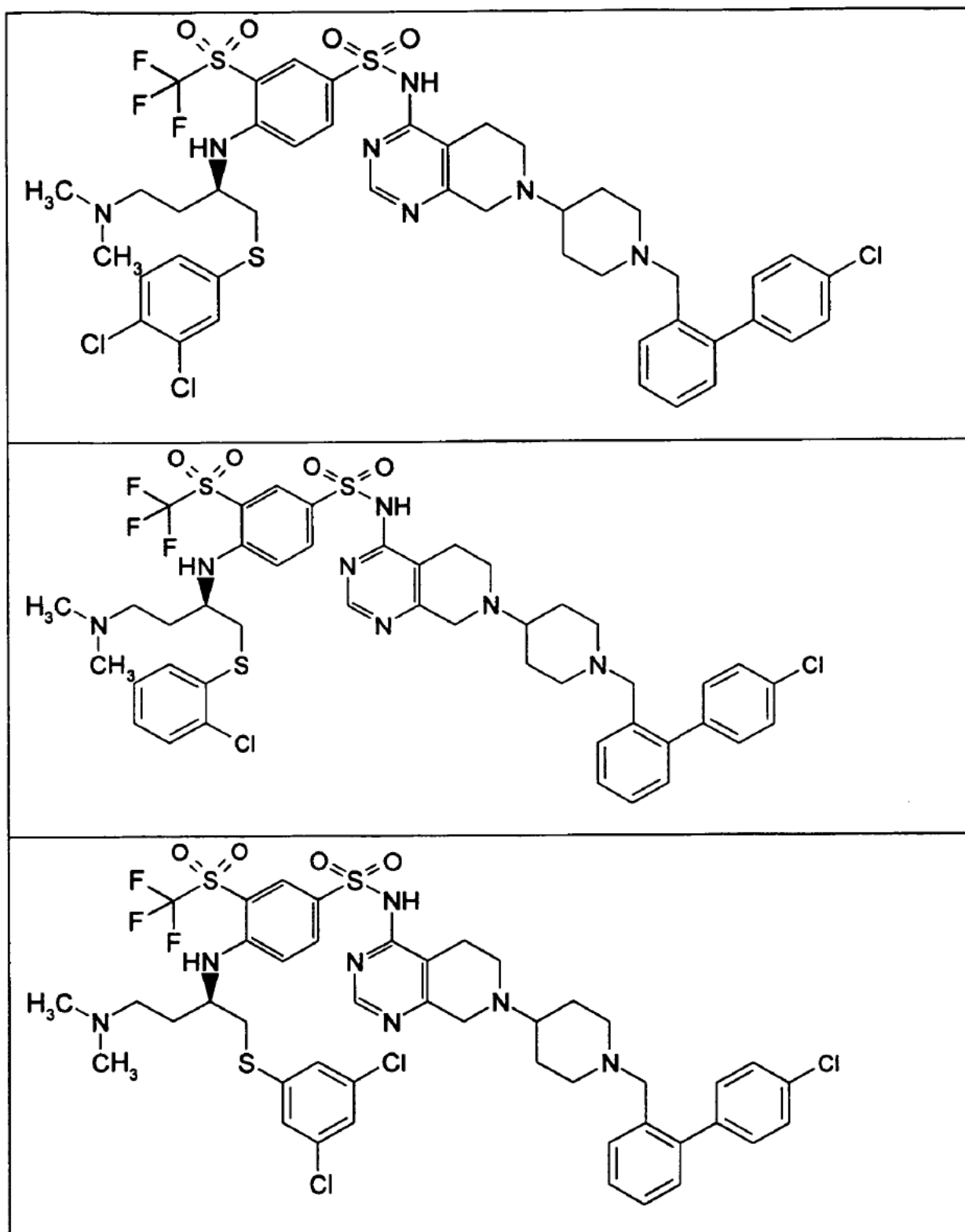


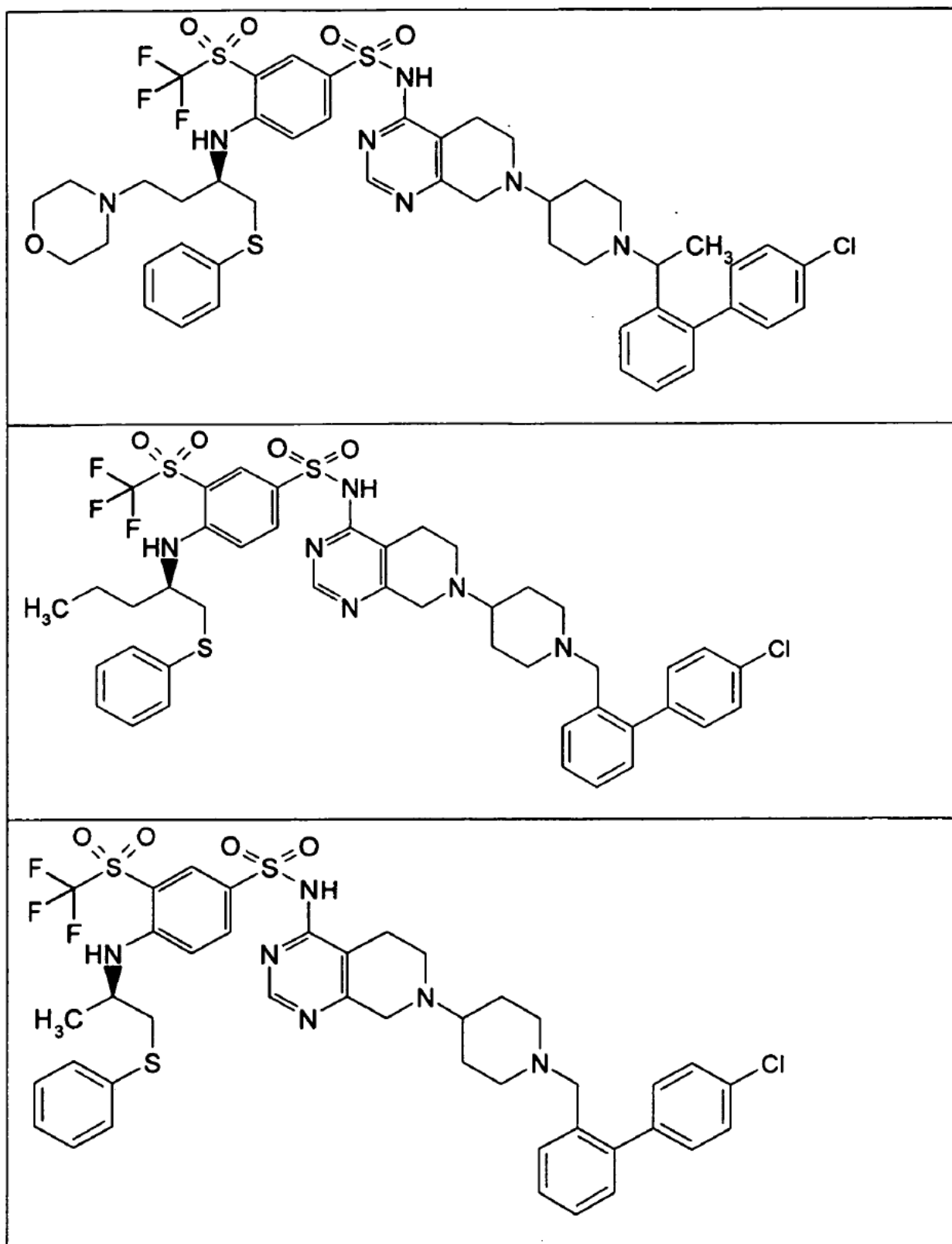


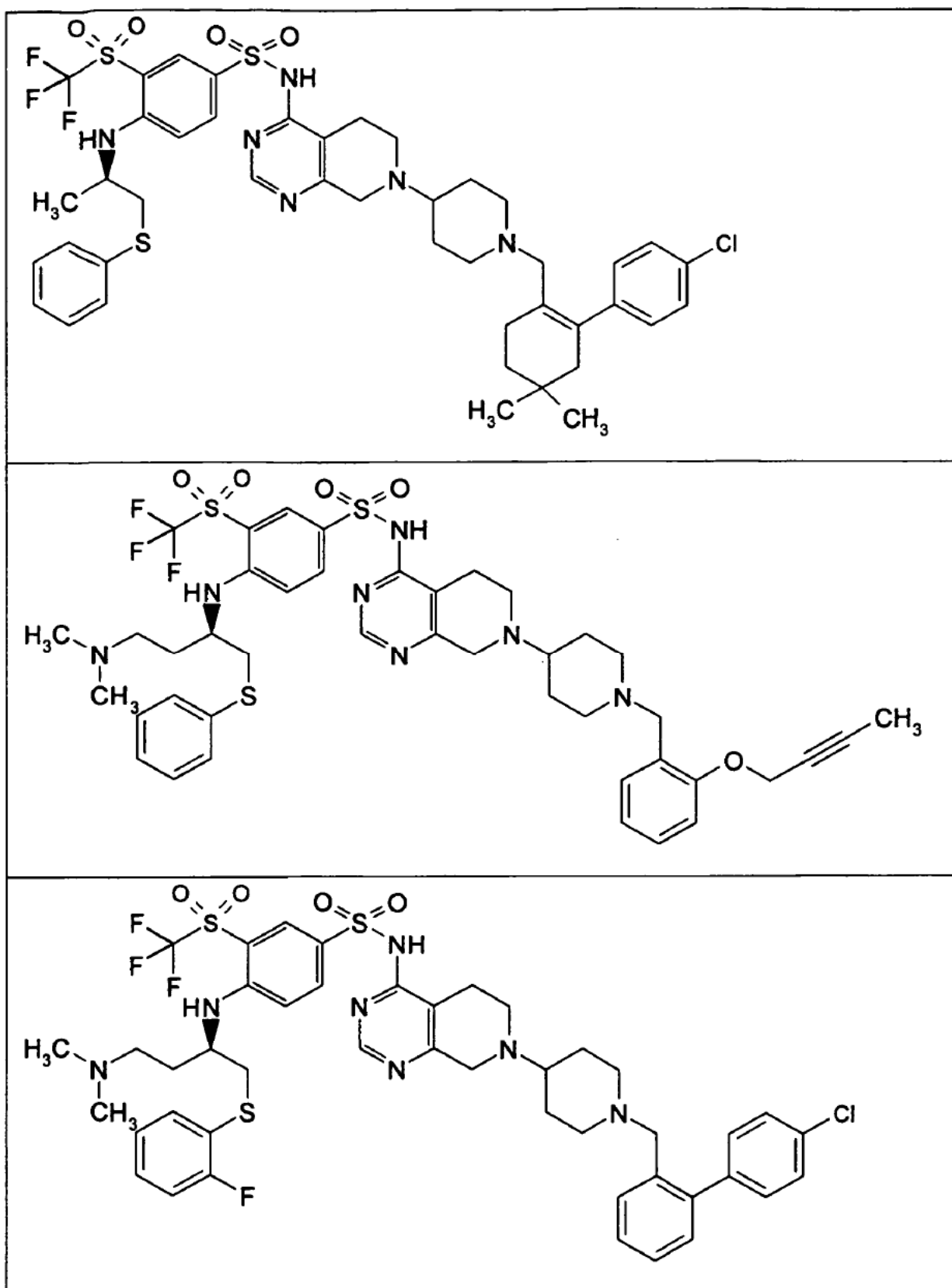


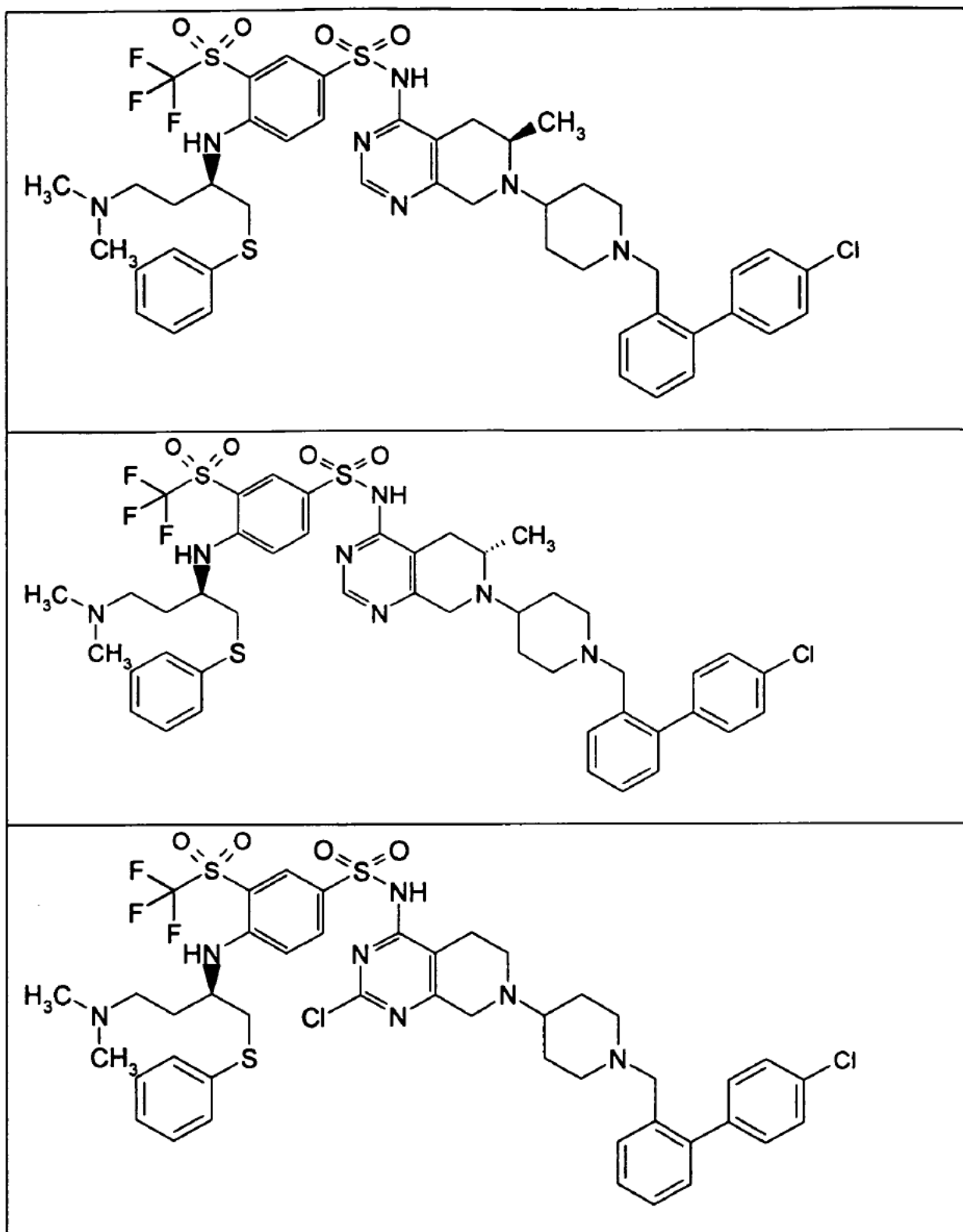


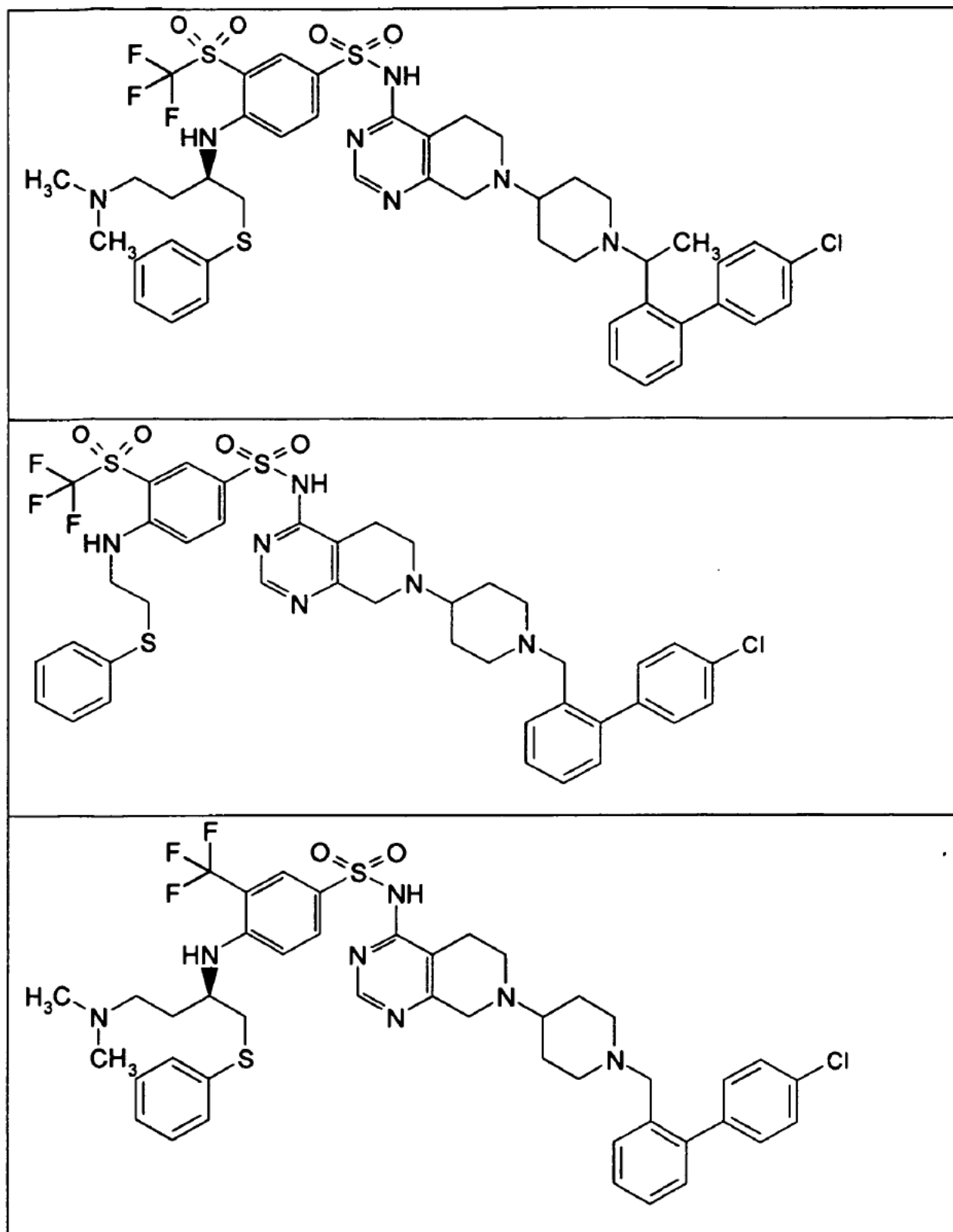


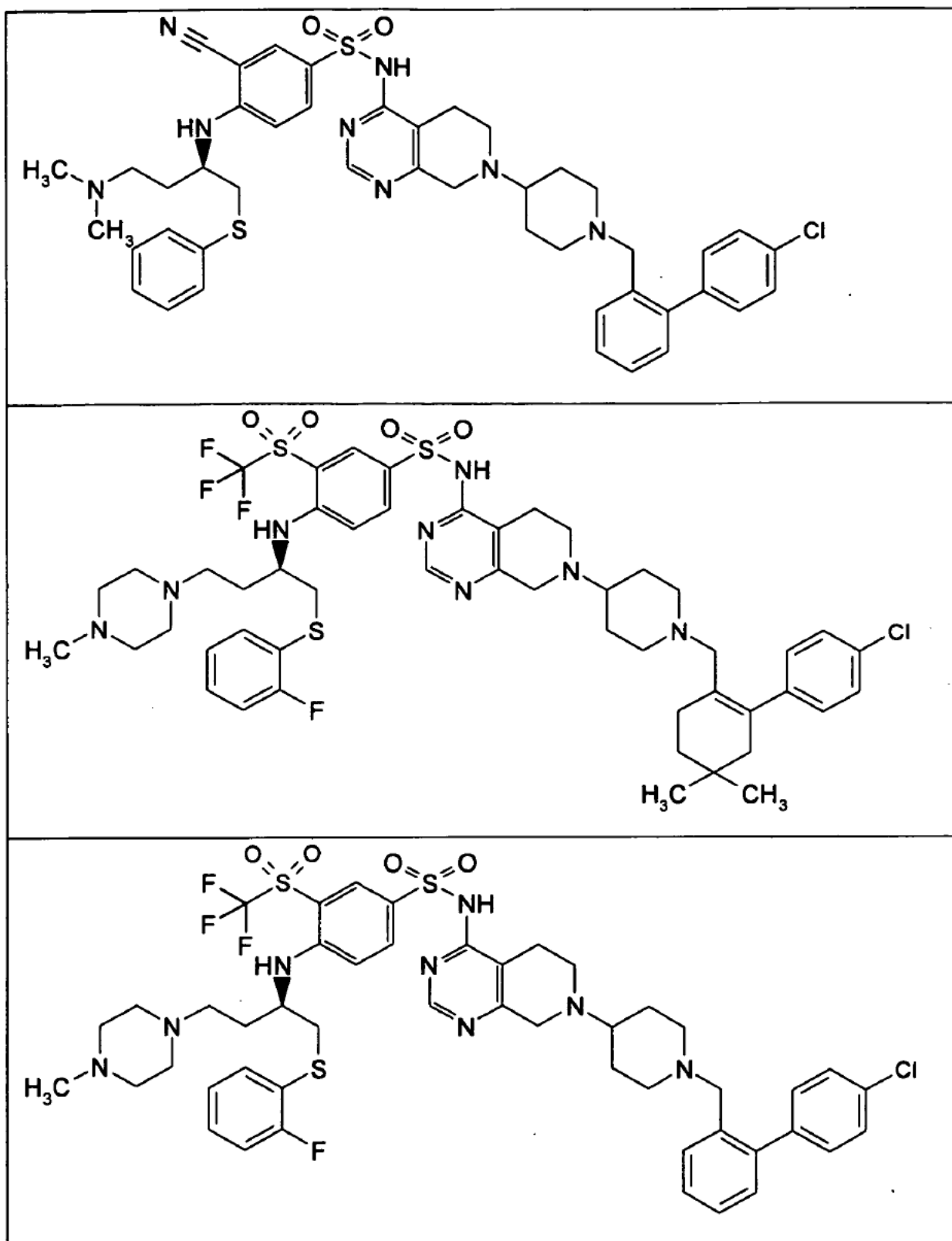




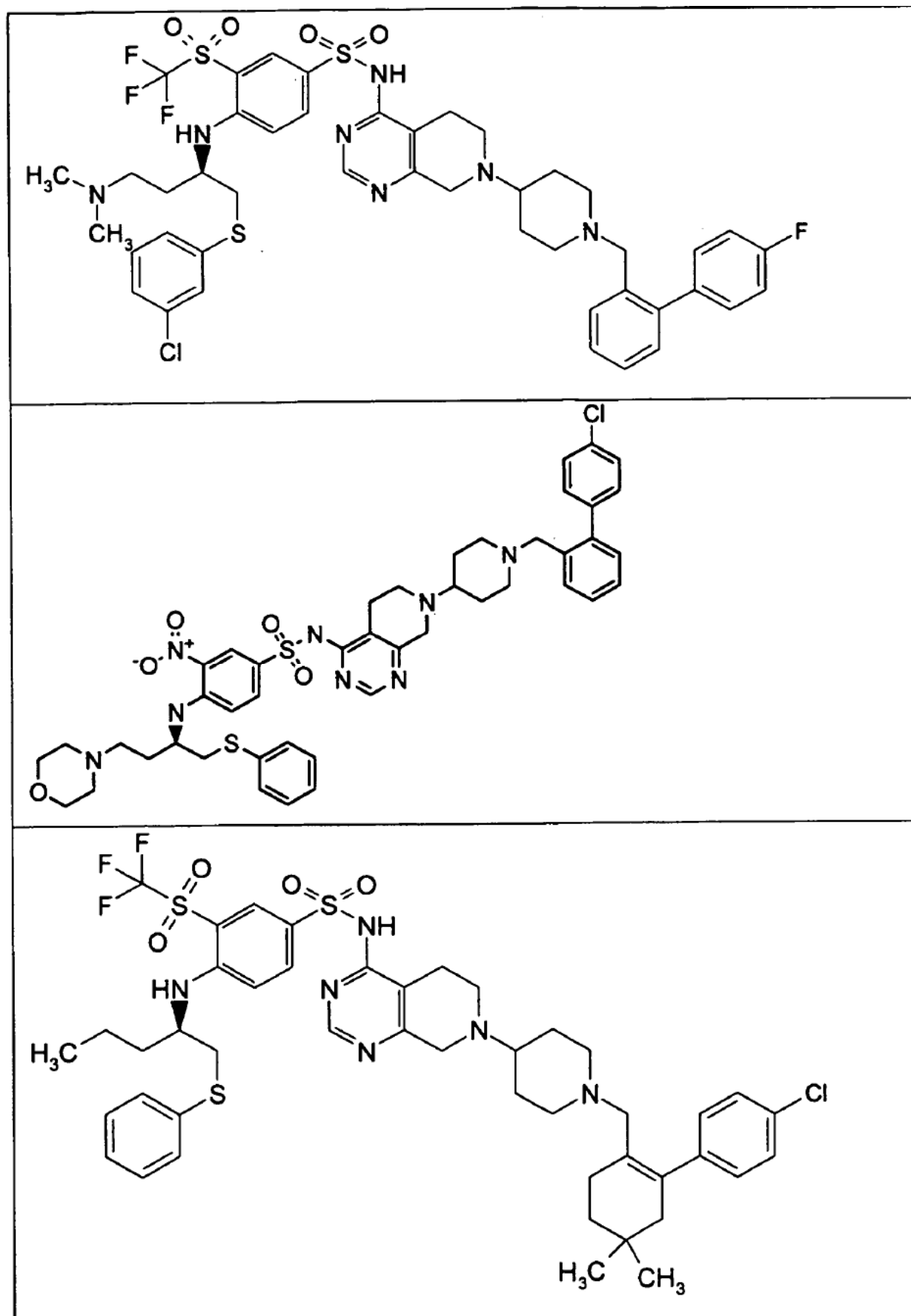


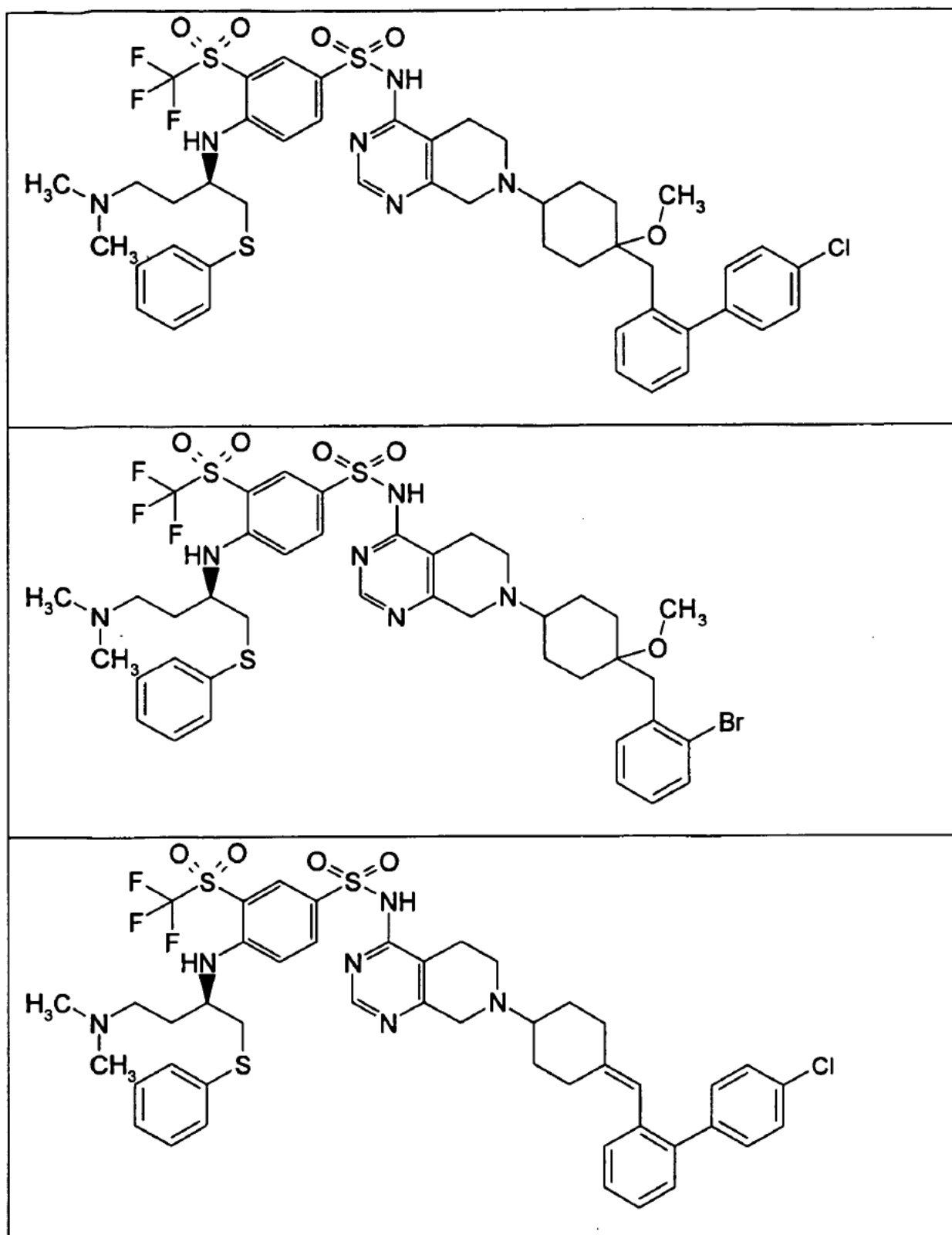


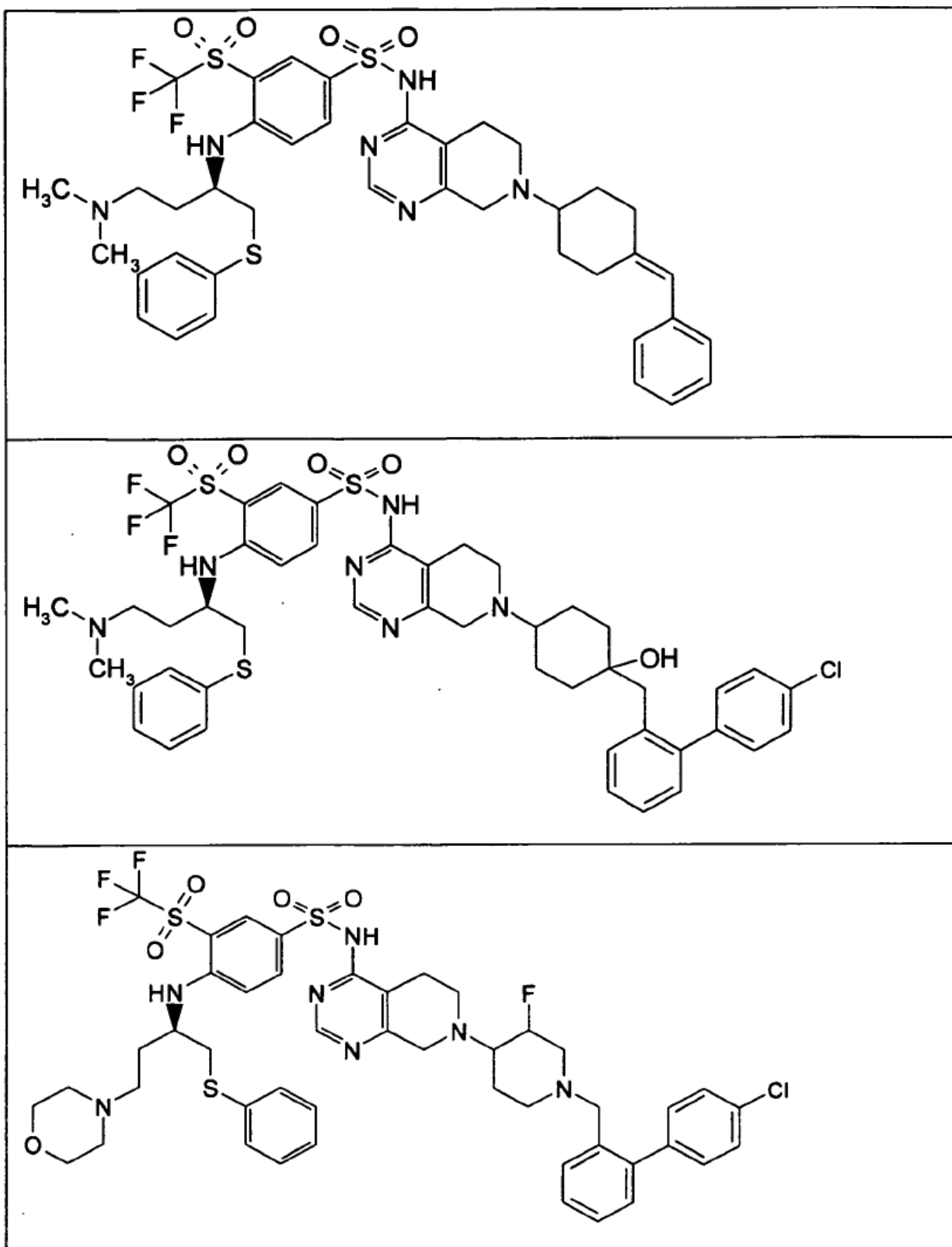


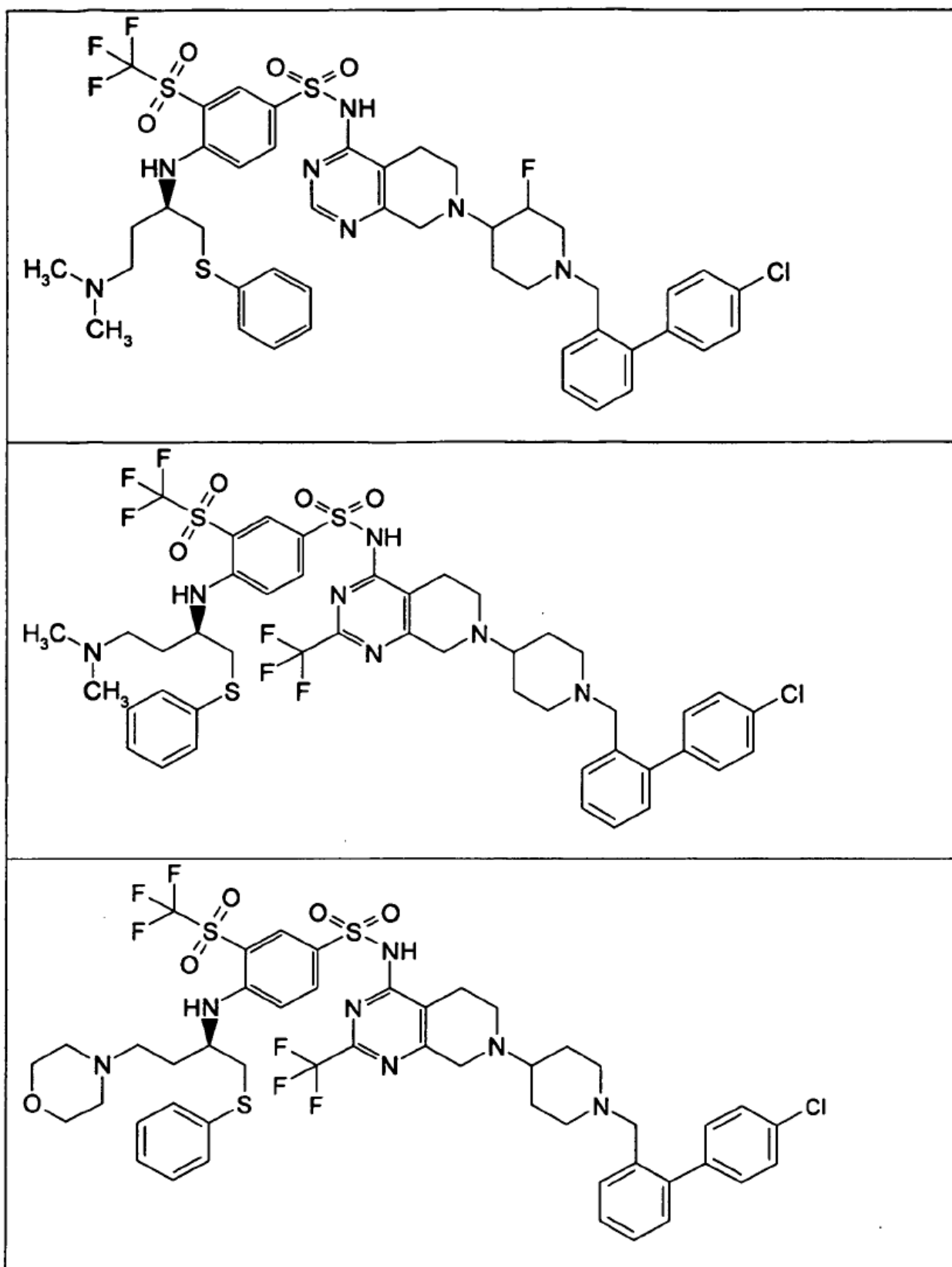


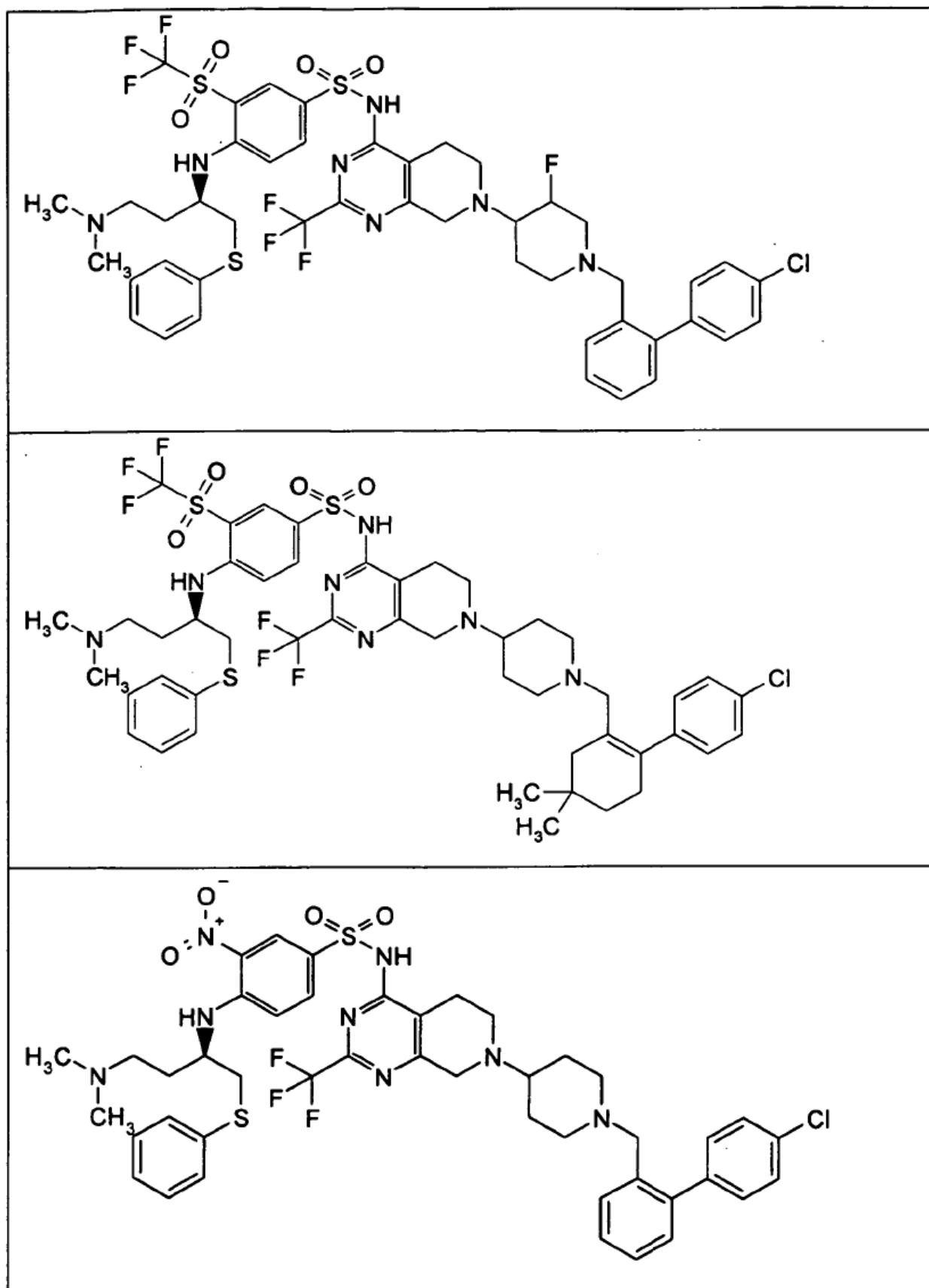


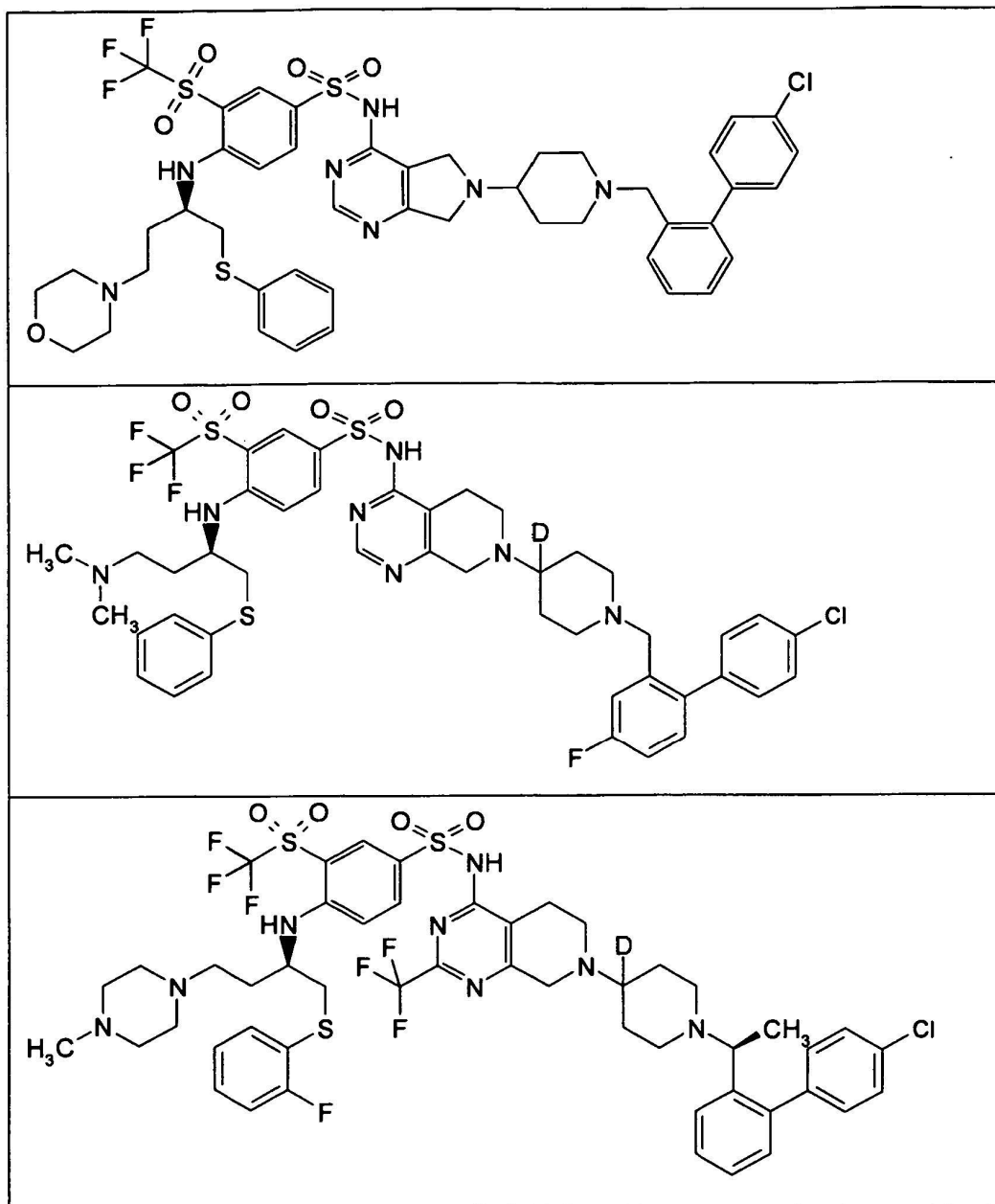


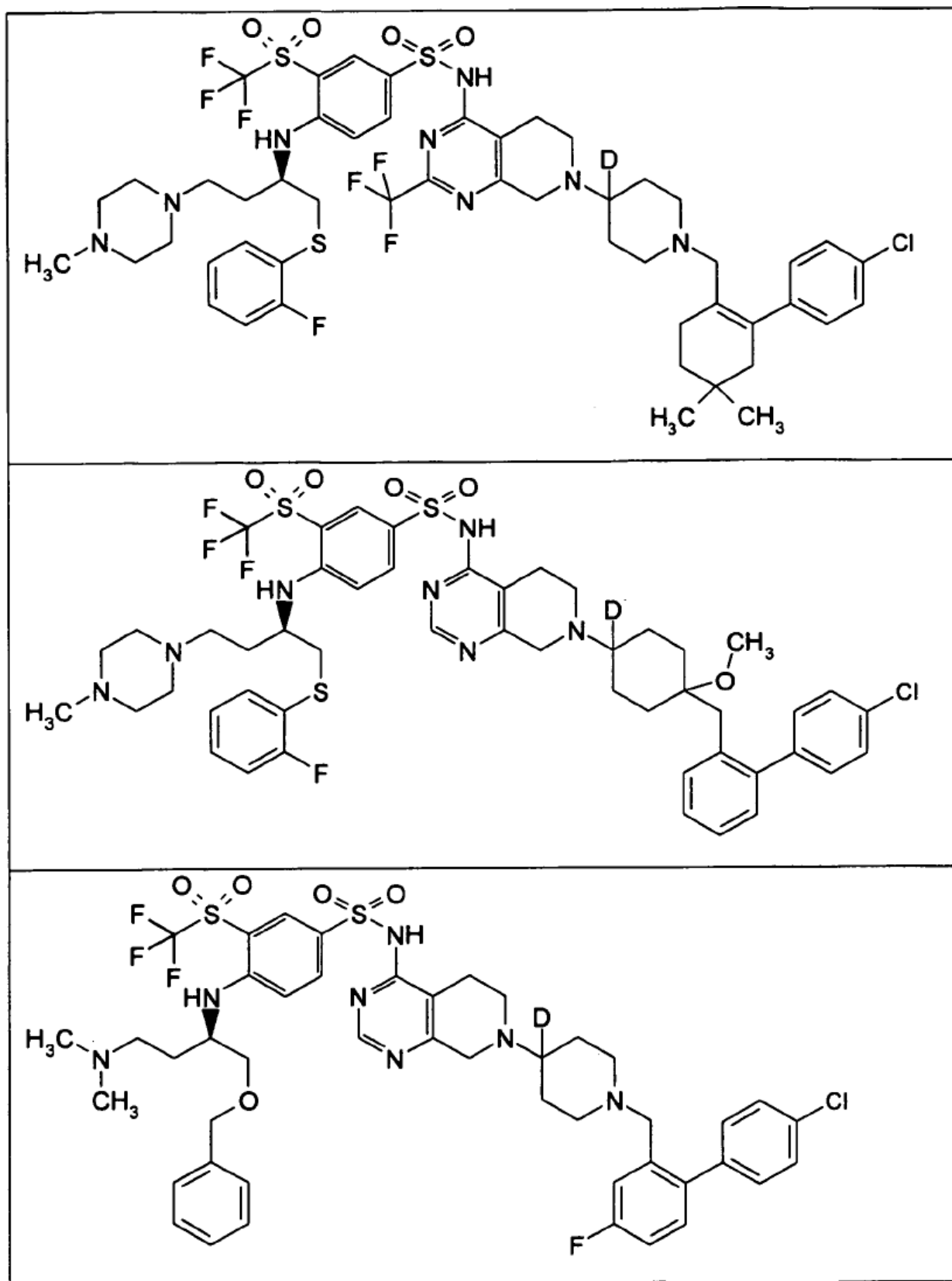


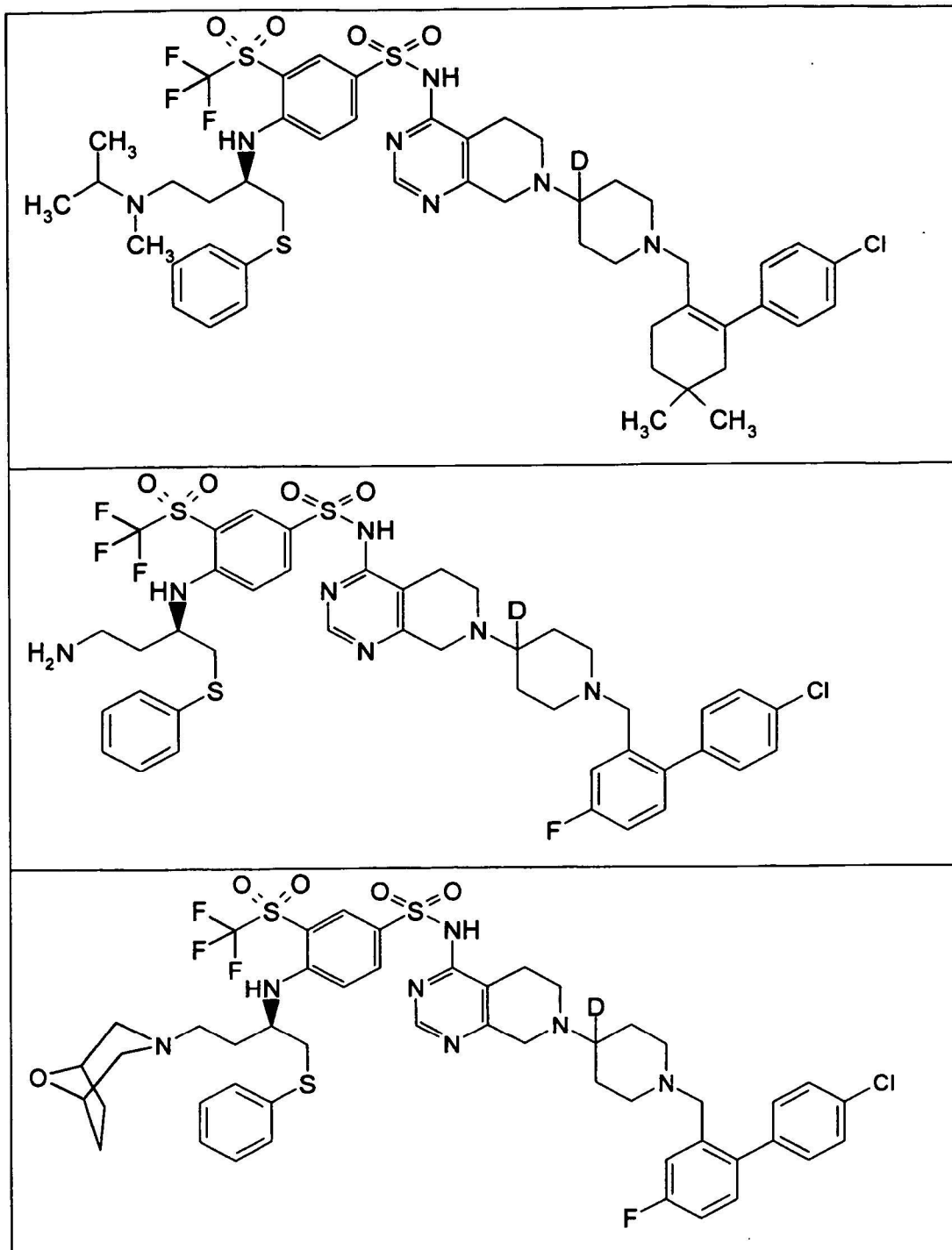




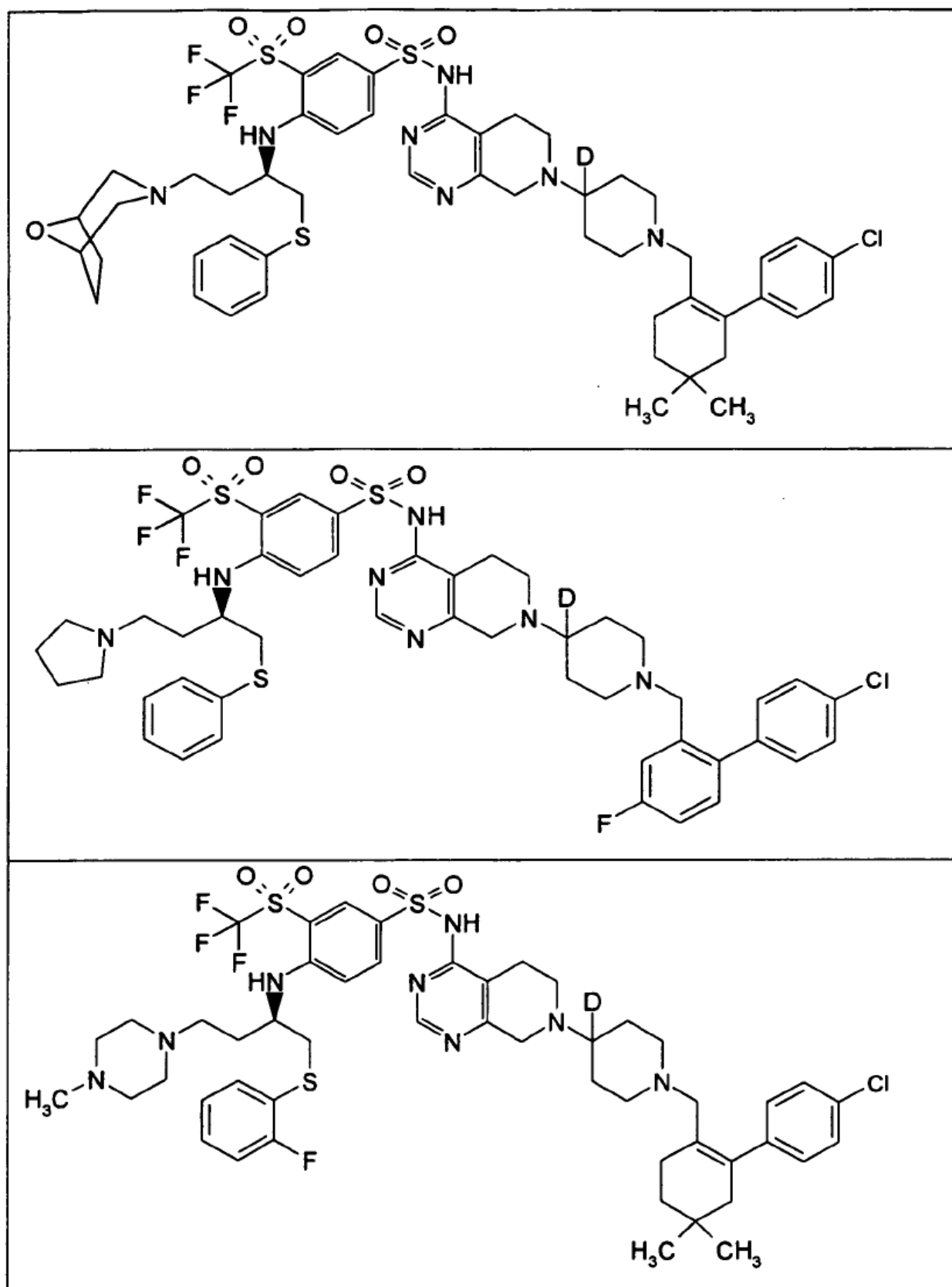


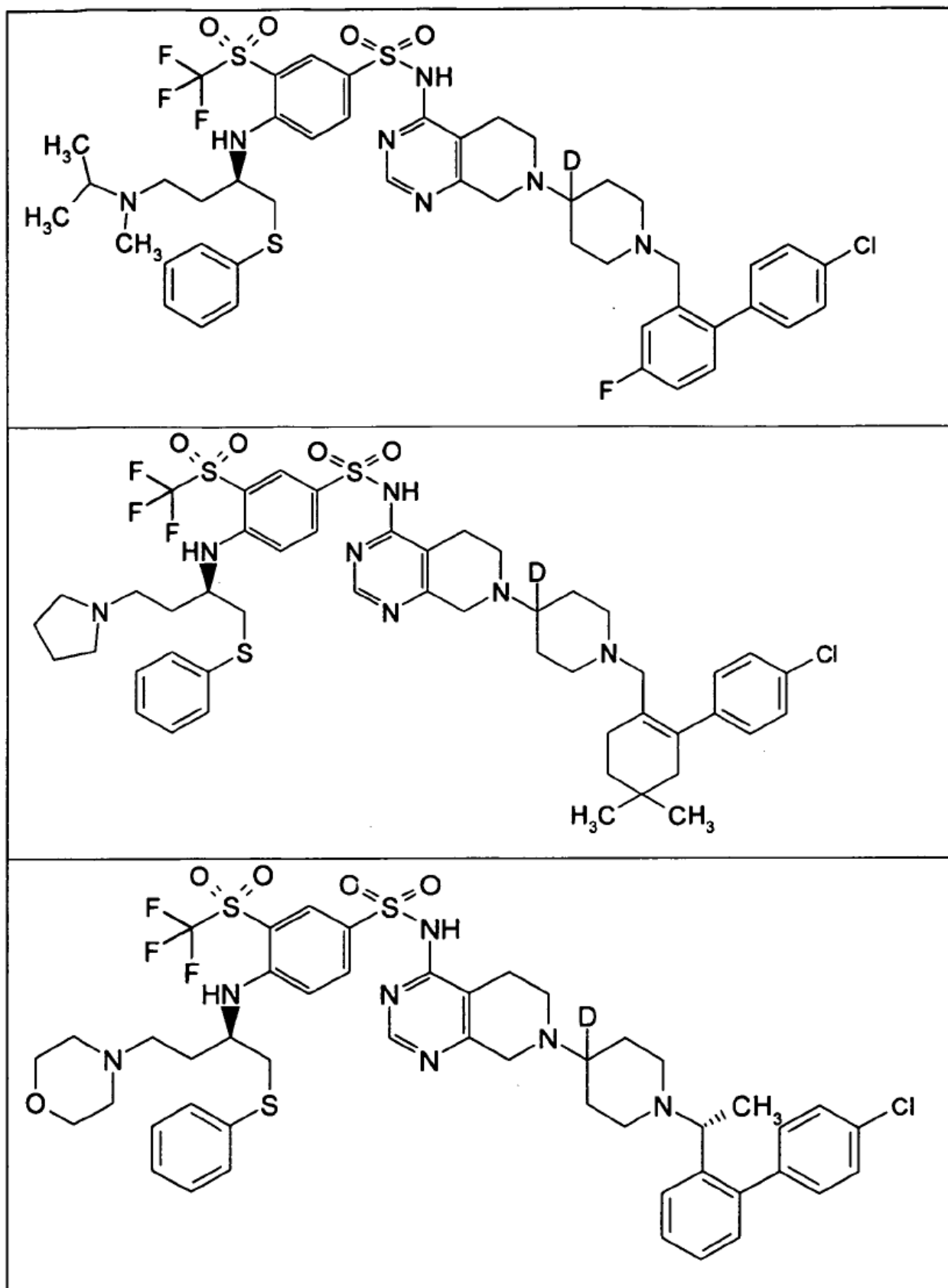


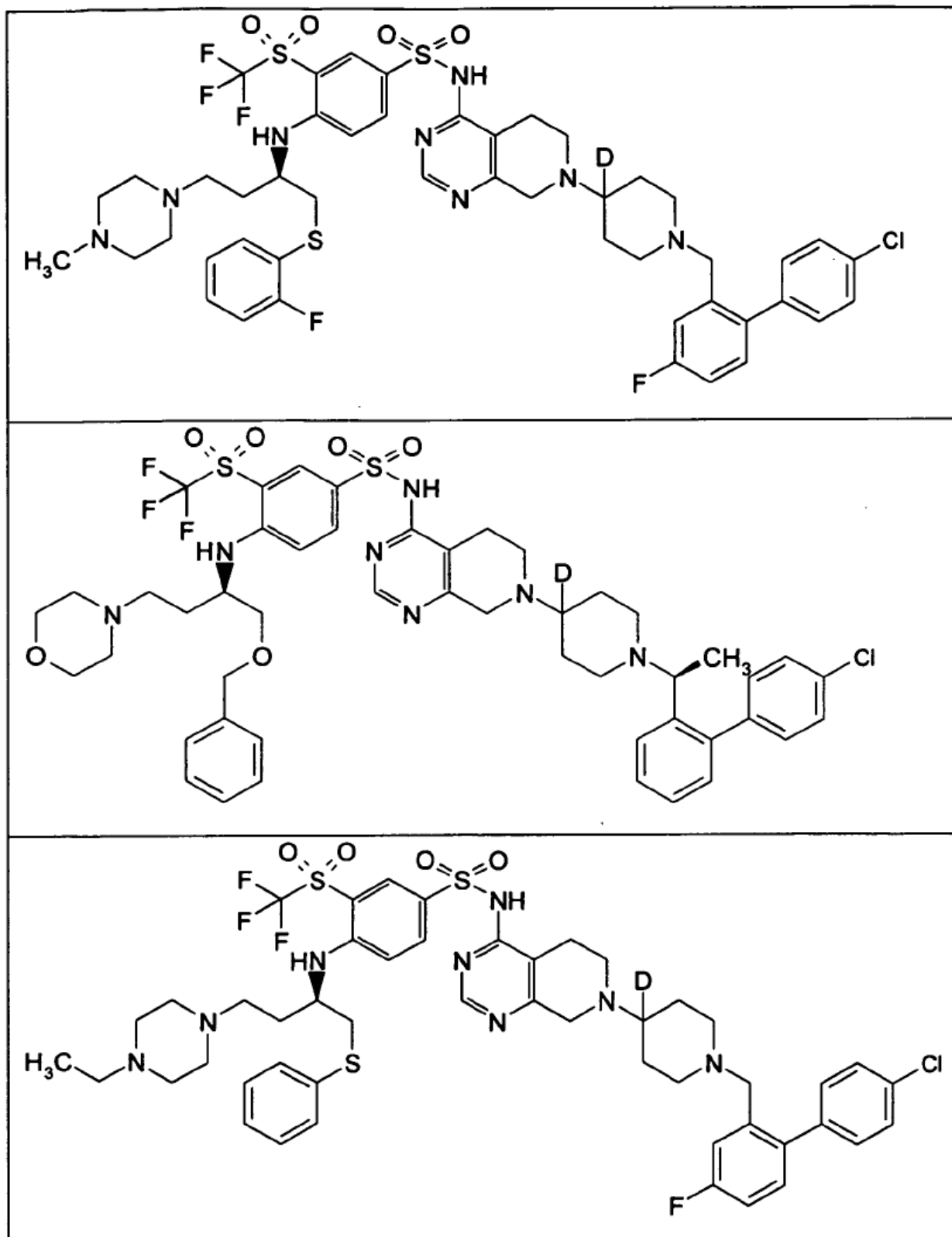


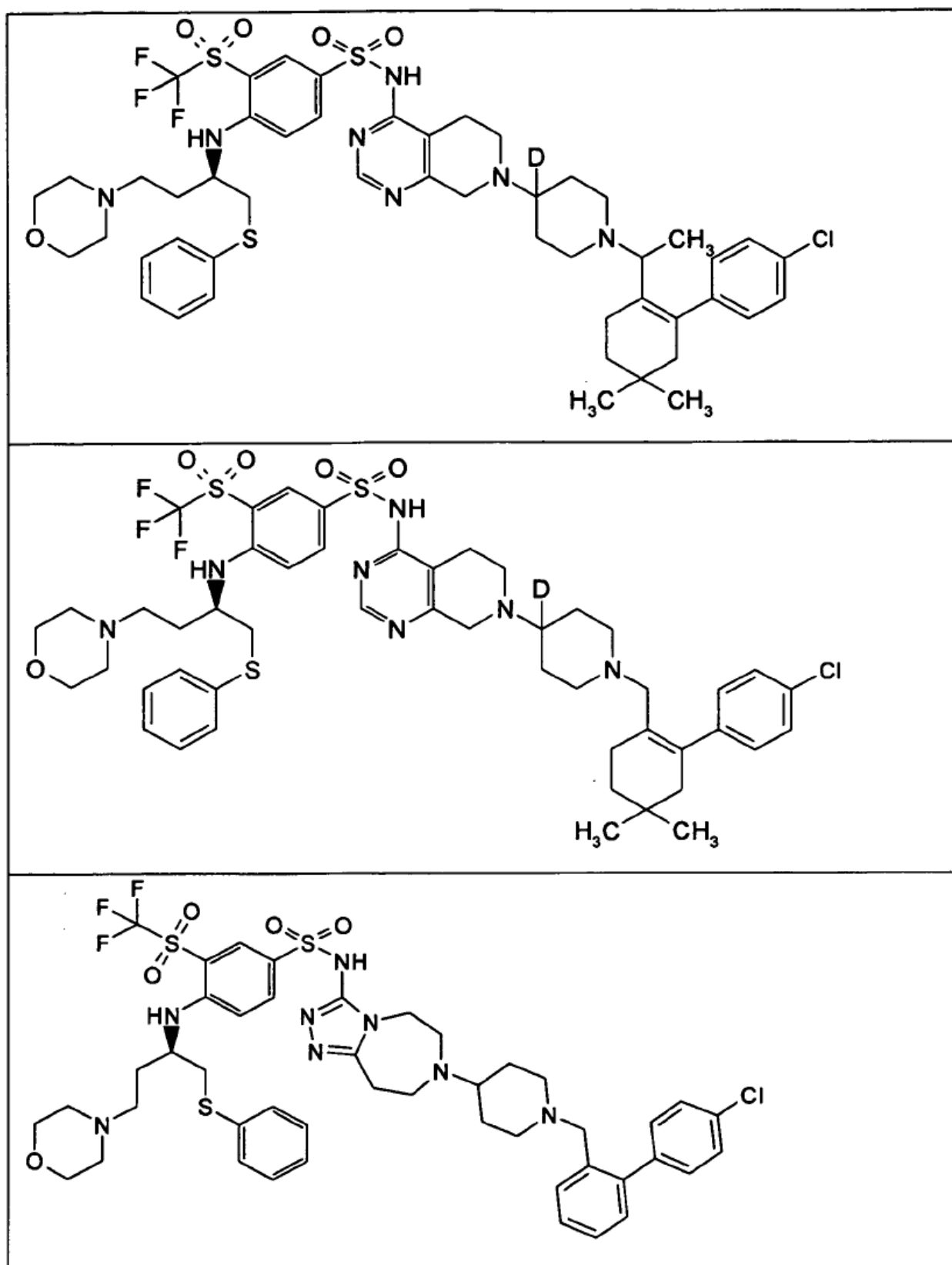


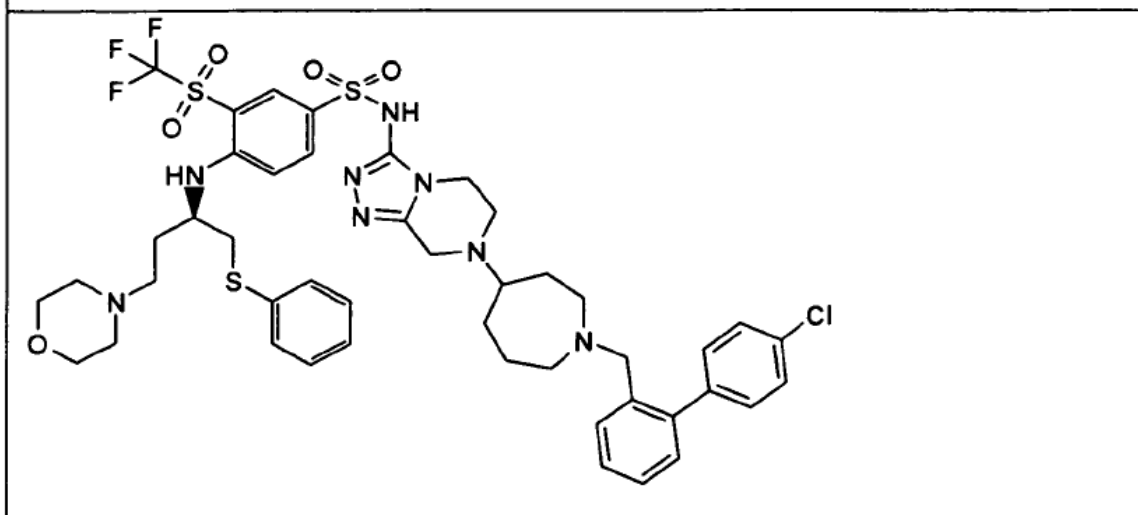
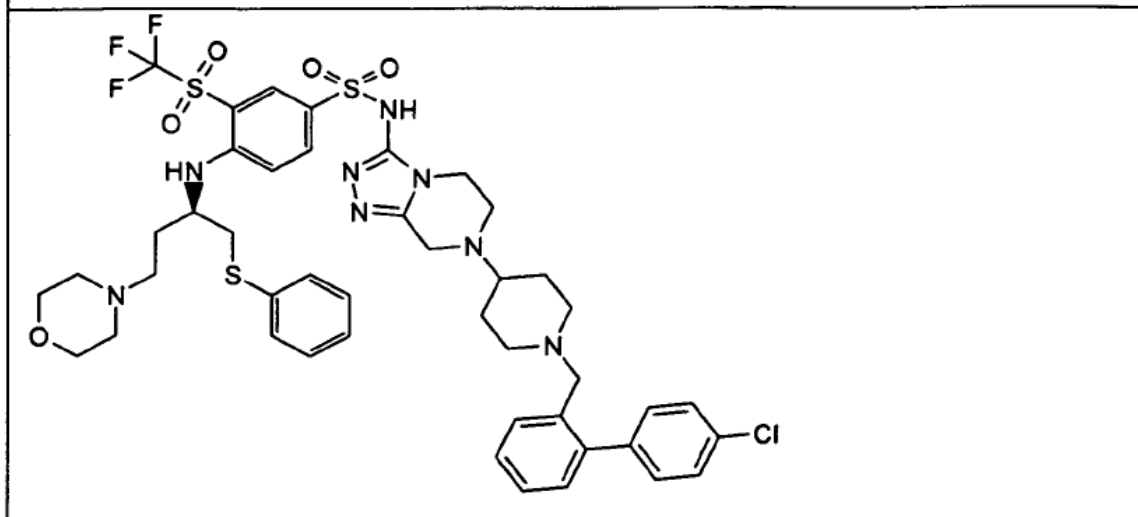
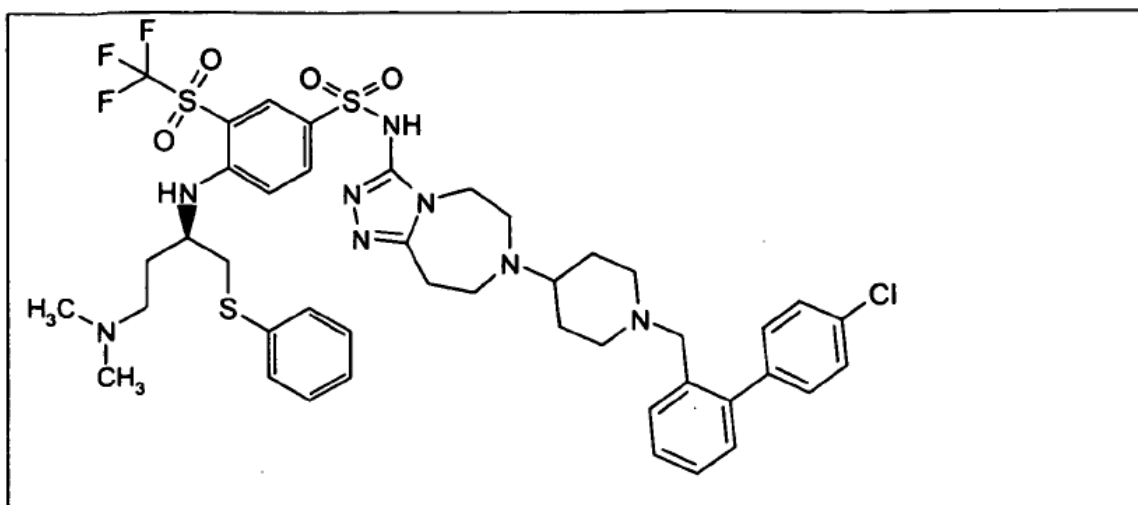


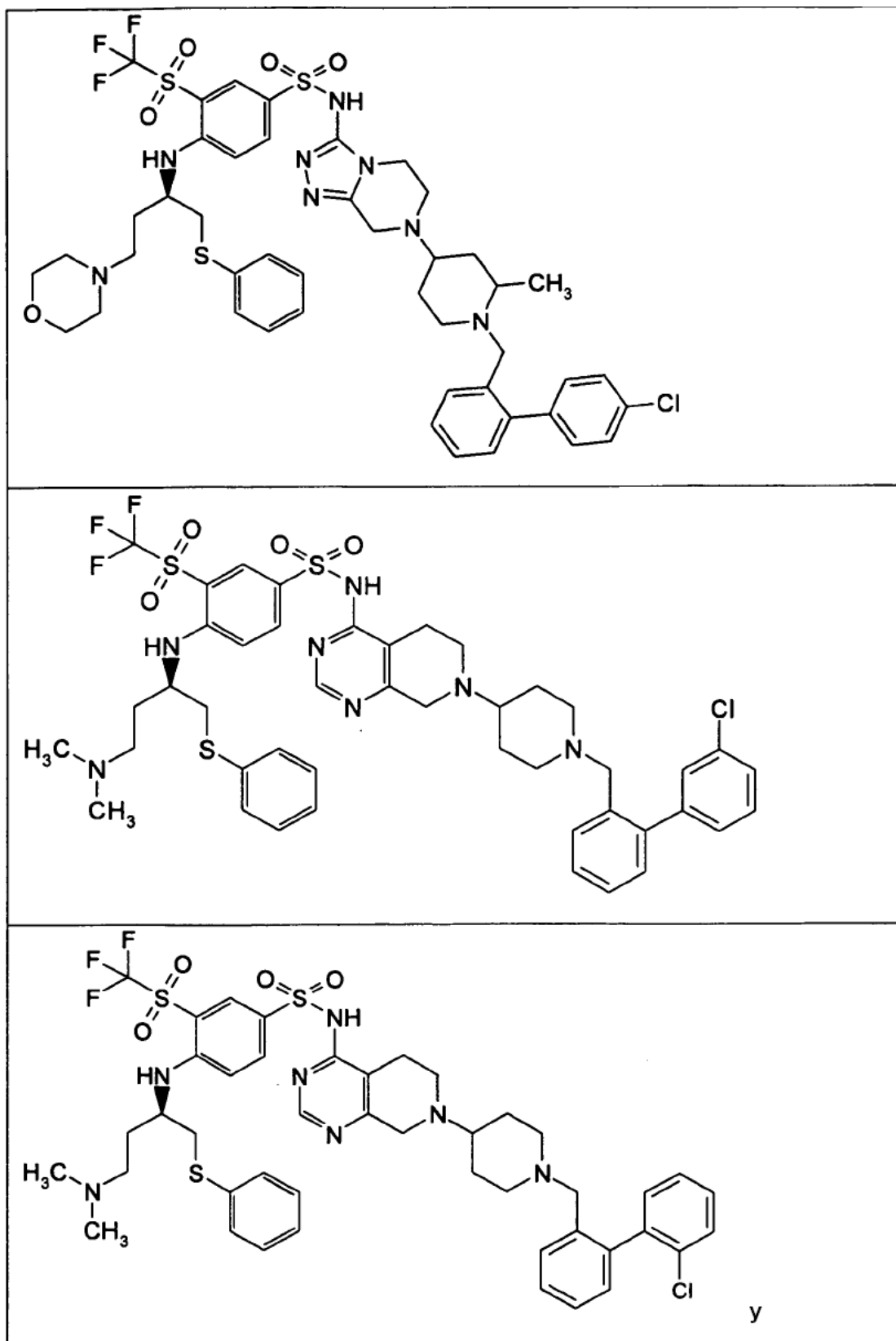


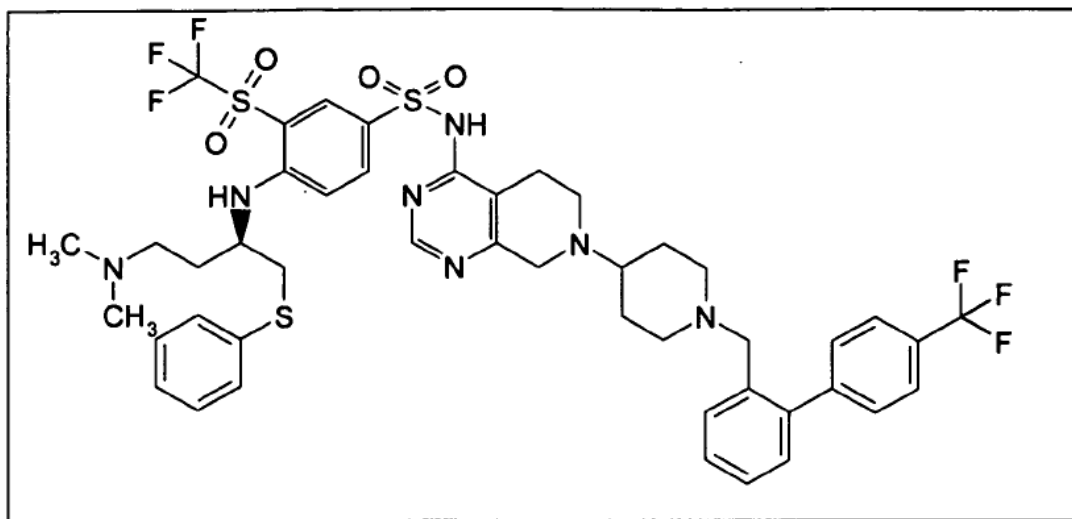












13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en terapia.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o sal Una farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en combinación con un compuesto antiproliferativo o compuestos antiproliferativos.