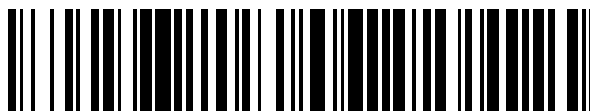


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 574 855**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)
A01N 43/40 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A01N 43/38 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.05.2011 E 11787299 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2575463**

54 Título: **Agentes inductores de apoptosis para el tratamiento del cáncer y de enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias**

30 Prioridad:

26.05.2010 US 348422 P

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

22.06.2016

73 Titular/es:

**ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US**

72 Inventor/es:

**TAO, ZHI-FU;
WANG, XILU;
SOUERS, ANDREW J.;
CATRON, NATHANIEL D. y
SULLIVAN, GERARD**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 574 855 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**Agentes inductores de apoptosis para el tratamiento del cáncer y de enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias**

5

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos solubles en agua que inhiben la actividad de las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, composiciones que contienen los compuestos, y tales compuestos para su uso en métodos para tratar enfermedades durante las cuales se expresan las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas.

10

Antecedentes de la invención

Las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas se asocian con diversas enfermedades. Por consiguiente, existe una necesidad en las técnicas terapéuticas de compuestos que inhiban la actividad de las proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

15

La expresión en exceso de proteínas Bcl-2 se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, el progreso de la enfermedad, el pronóstico global o una combinación de los mismos en diversos tipos de cánceres y trastornos del sistema inmunológico.

20

La implicación de las proteínas Bcl-2 en el cáncer de vejiga, el cáncer de cerebro, el cáncer de mama, el cáncer de médula ósea, el cáncer cervical, la leucemia linfocítica crónica, el cáncer colorrectal, el cáncer de esófago, el cáncer hepatocelular, la leucemia linfoblástica, el linfoma folicular, los tumores malignos linfoides con origen en células T o células B, el melanoma, la leucemia mielógena, el mieloma, el cáncer oral, el cáncer de ovario, el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer de próstata, el cáncer de pulmón de células pequeñas, el cáncer de bazo, y similares se describe en el documento PCT US 2004/36770 de propiedad común, publicado como documento WO 2005/049593 y el documento PCT US 2004/37911, publicado como WO 2005/024636.

25

La implicación de las proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias se describe en Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; y New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418. La implicación de las proteínas Bcl-2 en la artritis se describe en la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos de propiedad común con el Núm. de Serie 60/988479. La implicación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo del trasplante de médula ósea se describe en la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos de propiedad común con el Núm. de Serie 11/941.196.

30

35

Solubilidad influye en la absorción oral de los productos farmacéuticos. Los fármacos con malas tasas de disolución están asociados con biodisponibilidad baja y variable, mayor potencial para los efectos de los alimentos, e incapacidad para administrar dosis altas para los estudios de toxicidad, y la dificultad en el desarrollo de formulaciones parenterales. Por lo tanto, el aumento de la solubilidad de los compuestos puede aliviar estos riesgos asociados con la baja solubilidad y, por otra parte, constituye una ventaja.

40

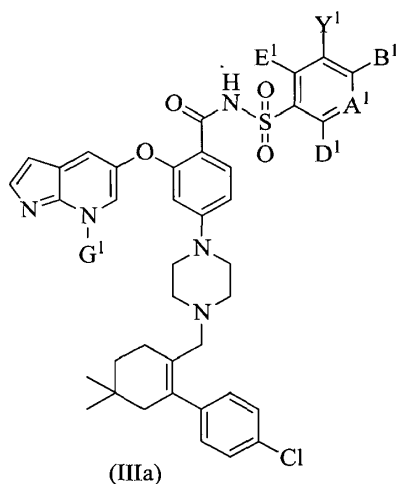
Compendio de la invención

El alcance de la invención y de las diversas realizaciones de la invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

45

La realización principal de esta invención, por lo tanto, se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores selectivos de uno o más de un miembro de la familia de proteínas anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la fórmula (IIIa)

50



o una sal terapéuticamente aceptable de los mismos, en donde

- 5 A^1 es $C(A^2)$;
 A^2 es H;
 B^1 es OR^1 , o NHR^1 , en donde R^1 es alquilo C_1-C_{10} sustituido con R^{10} ;
 D^1 es H;
 E^1 es H;
 10 Y^1 es NO_2 ;
 G^1 es alquilo sustituido con $OP(O)(OH)(OH)$;
 R^{10} es cicloalquilo C_3-C_{10} , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no reemplazados o reemplazados con O
 seleccionado independientemente;
 en donde el radical representado mediante R^{10} no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro
 15 o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{50} , OR^{50} , F, Cl, Br, y I; y
 R^{50} es alquilo C_1-C_{10} .

Otra realización más se refiere a compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- 20 dihidrogenofosfato de (5-{5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{3-nitro-4-
 [(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]carbamoil]fenoxi}-7H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)metilo;
 dihidrogenofosfato de {5-[5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{4-[(trans-4-
 metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]fenoxi]-7H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)metilo; y
 25 dihidrogenofosfato de (5-{5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{4-[(4-
 fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]fenoxi}-7H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il)metilo.

Otra realización se refiere a una composición para el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de
 30 mama, cáncer de la médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de
 esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en
 células T o en células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón
 de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células
 pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente
 cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores.

35 Otra realización se refiere a cualquiera de los compuestos anteriores para su uso en un método de tratamiento del
 cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica
 crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular,
 tumores malignos linfoides con origen en células T o en células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer
 40 oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de
 próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho método
 administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores.

Otra realización se refiere a cualquiera de los compuestos anteriores para su uso en un método de tratamiento del
 45 cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica
 crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular,
 tumores malignos linfoides con origen en células T o en células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer
 oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de

próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho método la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

5 Descripción detallada de la invención

El alcance de la invención se define más arriba y en las reivindicaciones adjuntas. Otro objeto que no está abarcado por la invención también se describe en la presente memoria.

10 Los radicales variables en la presente memoria están representados por identificadores (letras mayúsculas con superíndices numéricos y/o alfabéticos) y se pueden incluir específicamente.

15 Se pretende que se entienda que las valencias apropiadas se mantienen para todos los radicales y combinaciones de los mismos, que los radicales monovalentes que tienen más de un átomo se dibujan de izquierda a derecha y se unen a través de sus extremos izquierdos y que los radicales divalentes también se dibujan de izquierda a derecha.

También se pretende que se entienda que una realización específica de un radical variable de la presente invención puede ser el mismo o diferente, que otra realización específica que tiene el mismo identificador.

20 El término "alqueniilo" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alquilo C_x-C_y" significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono que contiene de x a y átomos de carbono. El término "alqueniilo C₃-C₆" significa un grupo alqueniilo que contiene 3-6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alqueniilo incluyen, pero no están limitados a,
25 buta-2,3-dieniilo, etenilo, 2-propeniilo, 2-metil-2-propeniilo, 3-buteniilo, 4-penteniilo, 5-hexeniilo, 2-hepteniilo, 2-metil-1-hepteniilo, y 3-deceniilo.

30 El término "alqueniilo" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 2 a 4 átomos de carbono y contiene al menos un doble enlace carbono-carbono. El término "alqueniilo C_x-C_y" significa un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que contiene de x a y átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alqueniilo incluyen, pero no están limitados a, -CH=CH- y -CH₂CH=CH-.

35 El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria, significa una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada que contiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término "alquilo C_x-C_y" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo "alquilo C₁-C₆" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 3-metilhexilo, 2,2-dimetilpentilo, 2,3-dimetilpentilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, y n-decilo.

40 El término "alqueniilo" significa un grupo divalente derivado de una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada, saturada de 1 a 10 átomos de carbono, por ejemplo, de 1 a 4 átomos de carbono. El término "alqueniilo C_x-C_y" significa un grupo divalente derivado de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo "alqueniilo C₂-C₆" significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alqueniilo incluyen, pero no están limitados a, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y -CH₂CH(CH₃)CH₂-.

50 El término "alquiniilo" según se utiliza en la presente memoria, significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. El término "alquiniilo C_x-C_y" significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo "alquiniilo C₃-C₆" significa un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 3 a 6 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos representativos de alquiniilo incluyen, pero no están limitados a, acetilenilo, 1-propiniilo, 2-propiniilo, 3-butiniilo, 2-pentiniilo, y 1-butiniilo.

55 El término "alquiniilo", según se utiliza en la presente memoria, significa un radical divalente derivado de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono.

60 El término "arilo" según se utiliza en la presente memoria, significa fenilo.
El término "radical cíclico", según se utiliza en la presente memoria, significa benceno, fenilo, fenileno, cicloalcano, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalqueno, cicloalqueno, cicloalqueno, cicloalqueno, cicloalqueno, cicloalqueno, cicloalqueno, heteroareno, heteroarilo, heterocicloalcano, heterocicloalquilo, heterocicloalqueno, heterocicloalqueno y

espiroalquilo.

El término "cicloalquileno" o cicloalquilo" o "cicloalcano" según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o de tipo puente. El cicloalquilo monocíclico es un sistema anular carbocíclico que contiene de tres a diez átomos de carbono, cero heteroátomos y cero dobles enlaces. Los ejemplos de los sistemas anulares monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. El anillo monocíclico puede contener uno o dos puentes de alquileo, que consisten cada uno en uno, dos, o tres átomos de carbono, que conectan cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular. Los ejemplos representativos de tales sistemas anulares cicloalquílicos de tipo puente incluyen, pero no están limitados a, biciclo[3,1,1]heptano, biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano, biciclo[3,2,1]octano, biciclo[3,2,2]nonano, biciclo[3,3,1]nonano, biciclo[4,2,1]nonano, triciclo[3,3,1,0^{3,7}]nonano (octahidro-2,5-metanopentaleno o noradamantano), y triciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (adamantano). El cicloalquilo monocíclico y de tipo puente se puede anclar al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del sistema anular.

El término "cicloalquenileno", o "cicloalquenilo" o "cicloalqueno" según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o de tipo puente. El cicloalquenilo monocíclico tiene de cuatro a diez átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas anulares de cuatro miembros tienen un enlace doble, los sistemas anulares de cinco o seis miembros tienen uno o dos dobles enlaces, los sistemas anulares de siete u ocho tienen uno, dos, o tres dobles enlaces, y los sistemas anulares de nueve o diez miembros tienen uno, dos, tres, o cuatro dobles enlaces. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquenilo monocíclicos incluyen, pero no están limitados a, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. El anillo de cicloalquenilo monocíclico puede contener uno o dos puentes de alquileo, que consisten cada uno en uno, dos, o tres átomos de carbono, que conectan cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquenilo de tipo puente incluyen, pero no están limitados a, biciclo[2,2,1]hept-2-eno, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo, y 1,6-dihidro-pentaleno. El cicloalquenilo monocíclico y de tipo puente se puede anclar al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro de los sistemas anulares.

El término "cicloalquino", o "cicloalquinilo", o "cicloalquinileno", según se utiliza en la presente memoria, significa un sistema anular hidrocarbonado monocíclico o de tipo puente. El cicloalquinilo monocíclico tiene ocho o más átomos de carbono, cero heteroátomos, y uno o más triples enlaces. El anillo de cicloalquinilo monocíclico puede contener uno o dos puentes de alquileo, que consisten cada uno en uno, dos, o tres átomos de carbono, que conectan cada uno dos átomos de carbono no adyacentes del sistema anular. El cicloalquinilo monocíclico y de tipo puente se puede anclar al radical molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro de los sistemas anulares.

El término "heteroareno", o "heteroarilo", o "heteroarileno", según se utiliza en la presente memoria, significa un anillo aromático de cinco miembros o de seis miembros que tiene al menos un átomo de carbono y uno o más de un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre átomo seleccionados independientemente. Los heteroarenos de esta descripción están conectados a través de átomos adyacentes cualesquiera en el anillo, siempre que se mantengan las valencias apropiadas. Los ejemplos representativos de heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, furanilo (incluyendo, pero no limitado a, furan-2-ilo), imidazolilo (incluyendo, pero no limitado a, 1H-imidazol-1-ilo), isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo (p. ej. piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo (incluyendo, pero no limitado a, tien-2-ilo, tien-3-ilo), triazolilo, y triazinilo.

El término "heterocicloalcano", o "heterocicloalquilo", o "heterocicloalquileno", según se utiliza en la presente memoria, significa un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete, y ocho miembros monocíclico o de tipo puente que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S y cero dobles enlaces. El heterocicloalcano monocíclico y de tipo puente están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenidos los anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos se pueden oxidar opcionalmente y los átomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente. Los ejemplos representativos de los grupos heterocicloalcano incluyen, pero no están limitados a, 8-azabicyclo[3,2,1]octano, 3-azabicyclo[3,2,2]nonano, morfolinilo, tetrahidropirranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, tiomorfolinilo, 1,4-dioxanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopirranilo, oxetanilo, piperazinilo, imidazolidinilo, azetidino, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, ditiolanilo, ditianilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxadiazolidinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolidinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tritanilo, y tritanilo.

El término "heterocicloalqueno", o "heterocicloalquenilo", o "heterocicloalquenileno", según se utiliza en la presente memoria, significa un anillo de tres, cuatro, cinco, seis, siete, y ocho miembros monocíclico o de tipo puente que contiene al menos un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N, y S y uno o más dobles enlaces. El heterocicloalqueno monocíclico y de tipo puente están conectados al radical molecular de origen a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenidos los

- 5 anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos se pueden oxidar opcionalmente y los átomos de nitrógeno se pueden cuaternizar opcionalmente. Los ejemplos representativos de los grupos heterocicloalqueno incluyen, pero no están limitados a, 1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, dihidropiraniolo, imidazolinilo, isotiazolinilo, oxadiazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, piraniolo, pirazolinilo, pirrolinilo, tiadiazolinilo, tiazolinilo, y tiopiraniolo.
- El término "fenileno", según se utiliza en la presente memoria, significa un radical divalente formado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del fenilo.
- 10 El término "espiroalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa alquileo, cuyos ambos extremos están unidos al mismo átomo de carbono y se ilustra mediante espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄, espiroalquilo C₅, espiroalquilo C₆, espiroalquilo C₇, espiroalquilo C₈, espiroalquilo C₉ y similares.
- 15 El término "espiroheteroalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa espiroalquilo que tiene uno o dos radicales CH₂ reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH no reemplazados o reemplazados por N.
- 20 El término "espiroheteroalqueno", según se utiliza en la presente memoria, significa espiroalqueno que tiene uno o dos radicales CH₂ reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH no reemplazados o reemplazados por N y también significa espiroalqueno que tiene uno o dos radicales CH₂ no reemplazados o reemplazados por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH seleccionados independientemente y uno o dos radicales CH reemplazados por N.
- 25 El término "espirociclo", según se utiliza en la presente memoria, significa dos sustituyentes en el mismo átomo de carbono, que, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo de cicloalcano, heterocicloalcano, cicloalqueno o heterocicloalqueno.
- 30 El término "espiroalquilo C₂-C₅", según se utiliza en la presente memoria, significa espiroalquilo C₂, espiroalquilo C₃, espiroalquilo C₄, y espiroalquilo C₅.
- El término "espiroalquilo C₂", según se utiliza en la presente memoria, significa et-1,2-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.
- 35 El término "espiroalquilo C₃", según se utiliza en la presente memoria, significa prop-1,3-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.
- El término "espiroalquilo C₄", según se utiliza en la presente memoria, significa but-1,4-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.
- 40 El término "espiroalquilo C₅", según se utiliza en la presente memoria, significa pent-1,5-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.
- 45 El término "espiroalquilo C₆", según se utiliza en la presente memoria, significa hex-1,6-ileno, cuyos ambos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.
- 50 El término "grupo protector de NH", según se utiliza en la presente memoria, significa tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobencilcarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-amiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-(fenilazo)benciloxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 2-nitrofenilitio, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxi-5-clorobencilideno, 2-hidroxi-1-naftil-metileno, 3-hidroxi-4-piridilmetileno, ciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclohexilideno, 2-etoxicarbonilciclopentilideno, 2-acetilciclohexilideno, 3,3-dimetil-5-oxiciclo-hexilideno, difenilfosforilo, dibencilfosforilo, 5-metil-2-oxo-2H-1,3-dioxol-4-il-metilo, trimetilsililo, trietilsililo, y trifenilsililo.
- 55 El término "grupo protector de C(O)OH", según se utiliza en la presente memoria, significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, 1,1-dimetilpropilo, n-butilo, terc-butilo, fenilo, naftilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, para-nitrobencilo, para-metoxibencilo, bis(para-metoxifenil)metilo, acetilmetilo, benzoilmetilo, para-nitrobenzoilmetilo, para-bromobenzoilmetilo, para-metanosulfonilbenzoilmetilo, 2-tetrahidropiraniolo 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloro-etilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltiommetilo, 2-metiltoetilo, feniltiommetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y terc-

butilmetoxifenilsililo.

El término "grupo protector de OH o SH", según se utiliza en la presente memoria, significa benciloxicarbonilo, 4-nitrobenciloxicarbonilo, 4-bromobenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2,2,2-tribromoetoxicarbonilo, 2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo, 2-(fenilsulfonil)etoxicarbonilo, 2-(trifenilfosfonio)etoxicarbonilo, 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloilo, benzoilo, metilo, terc-butilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, bencilo (fenilmetilo), para-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, metoximetilo, metiltiometilo, benciloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, trisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y terc-butilmetoxifenilsililo.

Compuestos

En los presentes compuestos pueden existir isómeros geométricos. Los compuestos de esta descripción pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, donde el término "E" representa sustituyentes de orden superior en lados opuestos del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno de acuerdo con lo determinado por las Reglas de Prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta descripción también pueden existir como una mezcla de isómeros "Z" y "E". Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo son designados por tener configuración cis o trans. Además, la descripción contempla los diversos isómeros y mezclas de los mismos como resultado de la eliminación de los sustituyentes alrededor de un sistema anular de adamantano. Dos sustituyentes alrededor de un anillo sencillo dentro de un sistema anular de adamantano se designan por ser de configuración relativa Z o E. Para los ejemplos, véanse C. D. Jones, M. Kasej, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760 y E. L. Eliel y S. H. Wilen. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc.

Los compuestos de esta descripción contienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, en los que los términos "R" y "S" son los definidos por IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono asimétricamente sustituidos con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en los átomos de carbono. A los átomos con un exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración presente en la cantidad más alta, preferiblemente un exceso de aproximadamente 85%-90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente 95%-99%, y aún más preferiblemente un exceso mayor de aproximadamente 99%. En consecuencia, esta descripción incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos, y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

Los compuestos de esta descripción que contienen radicales NH, C(O)OH, OH o SH pueden tener anclados a los mismos radicales formadores de profármacos. Los radicales formadores de profármacos se eliminan mediante procedimientos metabólicos y liberan los compuestos que tienen el hidroxilo, amino o ácido carboxílico liberados in vivo. Los profármacos son útiles para el ajuste de propiedades farmacocinéticas de los compuestos tales como la solubilidad y/o el carácter hidrófobo, la absorción en el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad, la penetración en el tejido, y velocidad de eliminación.

Compuestos enriquecidos con isótopos o marcados

Los compuestos de la invención pueden existir en forma marcada isotópicamente o enriquecida que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado más abundantemente en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro, y yodo incluyen, pero no se limitan a ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , y ^{125}I . Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/u otros átomos están dentro del alcance de esta invención.

En otra realización, los compuestos marcados con isótopos contienen isótopos de deuterio (^2H), tritio (^3H) o ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de la presente invención se pueden preparar por medio de métodos generales bien conocidos por los expertos que tienen un conocimiento práctico normal de la técnica. Tales compuestos marcados con isótopos se pueden preparar convenientemente mediante la realización de los procedimientos descritos en los Ejemplos descritos en la presente memoria y los Esquemas sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente asequible por un reactivo no marcado. En algunos casos, los compuestos pueden ser tratados con reactivos marcados con isótopos para el intercambio de un átomo normal por su isótopo, por ejemplo,

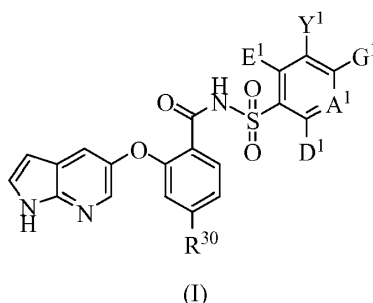
5 se puede cambiar hidrógeno por deuterio por medio de la acción de un ácido tal como D₂SO₄/D₂O. Además de lo anterior, los procedimientos e intermedios relevantes son descritos, por ejemplo, por Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); las publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; las Patentes de los Estados Unidos Núm. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y las Publicaciones de las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Núm. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471.

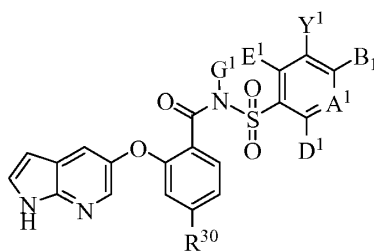
10 Los compuestos marcados con isótopos de la invención pueden ser utilizados como patrones para determinar la eficacia de los inhibidores de Bcl-2 en análisis de unión. Los compuestos que contienen isótopos se han utilizado en la investigación farmacéutica para investigar el destino metabólico in vivo de los compuestos mediante la evaluación del mecanismo de acción y ruta metabólica del compuesto parental marcado no isotópicamente (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64,3, 367-391 (1975)). Tales estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos seguros, eficaces, ya sea debido al compuesto activo *in vivo* administrado al paciente ya sea porque los metabolitos producidos a partir del compuesto parental llegan a ser tóxicos o carcinogénicos (Foster et al., *Advances in Drug Research* Vol. 14, págs. 2-36, Academic Press, Londres, 1985; Kato et al., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut*, 36 (10): 927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

20 Además, los fármacos que contienen isótopos no radiactivos, tales como los fármacos deuterados denominados "fármacos pesados", se pueden utilizar para el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad de Bcl-2. El aumento de la cantidad de un isótopo presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen de aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, a 25 aproximadamente 100% en moles. El remplazo de hasta aproximadamente 15% del átomo normal por un isótopo pesado se ha efectuado y mantenido durante un período de días a semanas en mamíferos, incluyendo roedores y perros, con efectos adversos mínimos observados (Czajka D M y J Finkel A, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 196084: 770; Thomson J M, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84: 736; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961201: 357). Se encontró que el remplazo agudo de tanto como 15%-23% en los fluidos humanos por deuterio no causaba toxicidad (Blagojevic N et al. en "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. págs.125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)).

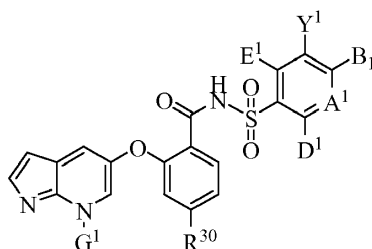
35 El marcaje con isótopos estables de un fármaco puede alterar sus propiedades fisicoquímicas tales como el pKa y la solubilidad en lípidos. Estos efectos y alteraciones pueden afectar a la respuesta farmacodinámica de la molécula de fármaco si la sustitución isotópica afecta a una región implicada en una interacción ligando-receptor. Mientras que algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada con isótopo estable son diferentes de las de la no marcada, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una importante excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, cualquier enlace que implique al isótopo pesado y otro átomo será más fuerte que el mismo enlace entre el isótopo ligero y ese átomo. Por consiguiente, la incorporación de un isótopo a un sitio de 40 metabolismo o transformación enzimática ralentizará dichas reacciones alterando potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia con respecto al compuesto no isotópico.

45 El alcance de la invención se define anteriormente y en las reivindicaciones adjuntas. También se describen en la presente memoria compuestos o sales terapéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores selectivos de uno o de más de un miembro de la familia de proteínas anti-apoptóticas, los compuestos que tienen la Fórmula (I), (II) o (III).





(II)



(III)

5 en donde

A¹ es N o C(A²);

A² es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};

10 B¹ es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};

15 D¹ es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};

20 E¹ es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A}; y

25 Y¹ es H, CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, C(O)R¹⁷, C(O)OR¹⁷, SR¹⁷, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂, NHC(O)R¹⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂, NHS(O)R¹⁷ o NHSO₂R¹⁷;

G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B};

30 en donde el R^{1B}, o un sustituyente en R^{1B}, está sustituido o sustituido adicionalmente con S(O)₂(OH), C(O)OR⁵⁰OP(O)(OH)(OH), C(O)R⁵⁰OP(O)(OH)(OH), C(O)NH(R⁵⁰)NH₂, C(O)R⁵⁰C(O)NR⁵⁰; OR⁵⁰P(O)(OH)(OH), OP(O)(OH)(OH), o OC(O)CH₂OP(O)(OH)(OH);

R¹ y R^{1B} son cada uno independientemente R², R³, R⁴ o R⁵;

R^{1A} es alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₃-C₆, o alquiniilo C₃-C₆;

35 R² es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano o heterocicloalcano;

R³ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano o heterocicloalcano;

R⁴ es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo, cada uno de los cuales no está

- fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{4A} ; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido, no sustituido adicionalmente, sustituido o sustituido adicionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^6 , $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH , (O) , $C(O)OH$, (O) , N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- R^6 es espiroalquilo C_2-C_5 , cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $NH(CH_3)$ o $N(CH_3)_2$;
- R^{6A} y R^{6B} son alquilo seleccionado independientemente o, junto con el N al que están anclados, R^{6C} ;
- R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un radical CH_2 no remplazado o remplazado por O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 o NH ;
- R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;
- R^8 es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{8A} ; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^9 es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{10} es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquenilo C_4-C_{10} , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N , y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{10A} ; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{11} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{12} , OR^{12} , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- R^{12} es R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ;
- R^{13} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{14} es heteroarilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{14A} ; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{15} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{15A} ; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{16} es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- R^{17} es R^{18} , R^{19} , R^{20} o R^{21} ;
- R^{18} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{18A} ; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{19} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{19A} ; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{20} es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquenilo C_4-C_{10} , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N , y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{20A} ; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{21} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{22} , OR^{22} , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH , (O) , $C(O)OH$, N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- R^{22} es R^{23} , R^{24} o R^{25} ;
- R^{23} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{23A} ; R^{23A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{24} es heteroareno que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{24A} ; R^{24A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{25} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N , y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{25A} ; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{30} es cicloalquilo o cicloalquenilo, teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N , y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{30A} ; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno; en donde R^{30} está sustituido con F , Cl , Br , I , CH_2R^{37} , $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , NHR^{37} o $N(R^{32})R^{37}$;

- R^{31} y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se toman juntos y son espiralquilo C_2-C_5 ;
 R^{32} es R^{33} , $C(O)R^{33}$, o $C(O)OR^{33}$;
 R^{33} es R^{34} o R^{35} ;
 R^{34} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno, o R^{34A} ; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{35} es alquilo que no está sustituido o está sustituido con R^{36} ;
 R^{36} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{36A} ; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{37} es R^{38} , R^{39} o R^{40} , cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R^{41} , OR^{41} , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41} , $S(O)R^{41}$ o SO_2R^{41} ;
 R^{38} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{38A} ; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{39} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{39A} ; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{40} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_8 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{40A} ; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{41} es R^{42} , R^{43} , R^{44} o R^{45} ;
 R^{42} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{42A} ; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{43} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{43A} ; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{44} es cicloalquilo C_3-C_9 o cicloalquenilo C_4-C_7 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{44A} ; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{45} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R^{46} , OR^{46} , NHR^{46} , $N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{46} es R^{47} , R^{48} o R^{49} ;
 R^{47} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{47A} ; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{48} es heteroarilo o R^{48A} ; R^{48A} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 R^{49} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{49A} ; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 en donde los radicales representados por R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{30} , R^{30A} , R^{31} y R^{31A} tomados juntos, R^{34} , R^{34A} , R^{36} , R^{36A} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} , R^{40A} , R^{42} , R^{42A} , R^{43} , R^{43A} , R^{44} , R^{44A} , R^{47} , R^{47A} , R^{48} , R^{48A} , R^{49} y R^{49A} están independientemente no sustituidos, no sustituidos adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R^{50} , OR^{50} , SR^{50} , $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50} , $C(O)R^{50}$, $CO(O)R^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH₂, NHR^{50} , $N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSO_2R^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{50} , $SO_2N(R^{50})_2$, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{50} es R^{51} , R^{52} , R^{53} o R^{54} ;
 R^{51} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{51B} ; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{52} es heteroarilo;
 R^{53} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{53B} ;
 en donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{54} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{55} , OR^{55} , SR^{55} , $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55} , NHR^{55} , $N(R^{55})_2$, $C(O)R^{55}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $NHC(O)R^{55}$, $NHSO_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{55} , $SO_2N(R^{55})_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{55} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R^{56} ;

en donde el alquilo, alqueno, y alquino no están sustituidos o están sustituidos con OCH₃; y R⁵⁶ es cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalqueno C₄-C₆, teniendo cada uno uno o dos radicales CH₂ no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N.

5

En una realización de Fórmula (I), (II), o (III);

10 A¹ es C(A²);
 A² es H;
 B¹ es OR¹, o NHR¹;
 D¹ es H;
 E¹ es H;
 Y¹ es NO₂;
 15 G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B};
 en donde el R^{1B}, o un sustituyente en R^{1B}, está sustituido o sustituido adicionalmente con OP(O)(OH)(OH);
 R¹ y R^{1B} son cada uno independientemente R⁵;
 R⁵ es alquilo, que independientemente no está sustituido o está sustituido adicionalmente con R⁷;
 R⁷ es R¹⁰;
 20 R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀, teniendo cada uno uno o dos radicales CH₂ no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente;
 R³⁰ es cicloalquilo o cicloalqueno, teniendo cada uno uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N;
 en donde R³⁰ está sustituido con CH₂R³⁷;
 25 R³⁷ es R⁴⁰, cada uno de los cuales está sustituido con R⁴¹;
 R⁴⁰ es cicloalqueno C₄-C₈;
 R⁴¹ es R⁴²;
 R⁴² es fenilo;
 en donde los radicales representados por R¹⁰, R⁴⁰, y R⁴² están independientemente no sustituidos, no
 30 sustituidos adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R⁵⁰, es R⁵⁴, y
 R⁵⁴ es alquilo.

35 En otra realización de Fórmula (I), (II), o (III); A¹ es C(A²); y A² es H. En otra realización de Fórmula (I), (II), o (III); A¹ es C(A²); A² es H; y B¹ es OR¹, o NHR¹. En otra realización de Fórmula (I), (II), o (III); A¹ es C(A²); A² es H; B¹ es OR¹, o NHR¹; y D¹ es H. En otra realización de Fórmula (I), (II), o (III); A¹ es C(A²); A² es H; B¹ es OR¹, o NHR¹; D¹ es H; y E¹ es H. En otra realización de Fórmula (I), (II), o (III); A¹ es C(A²); A² es H; B¹ es OR¹, o NHR¹; D¹ es H; E¹ es H; y Y¹ es NO₂.

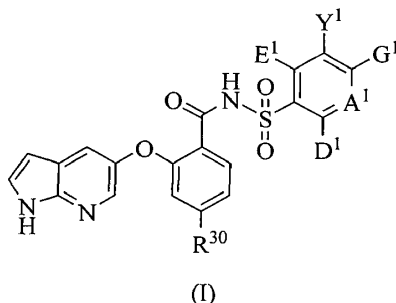
40 En una realización de Fórmula (I), (II), o (III); G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B}. En otra realización de Fórmula (I), (II), o (III); A¹ es C(A²); A² es H; B¹ es OR¹, o NHR¹; D¹ es H; E¹ es H; Y¹ es NO₂; y G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B}.

45 En una realización de Fórmula (I), (II), o (III); G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B}; en donde el R^{1B}, o un sustituyente en R^{1B} está sustituido o sustituido adicionalmente con OP(O)(OH)(OH). En otra realización de Fórmula (I), (II), o (III); A¹ es C(A²); A² es H; B¹ es OR¹ o NHR¹; D¹ es H; E¹ es H; Y¹ es NO₂; y G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B}; en donde el R^{1B}, o un sustituyente en R^{1B}, está sustituido o sustituido adicionalmente con OP(O)(OH)(OH).

50 Otra realización más se refiere a compuestos que tienen la Fórmula (I), (II) o (III) que son
 dihidrogenofosfato de (5-[5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[3-nitro-4-
 [(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil]carbamoil]fenoxi)-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo;
 dihidrogenofosfato de {5-[5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[4-(trans-4-
 metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]fenoxi}-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo;
 55 dihidrogenofosfato de (5-[5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[14-[(4-
 fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]fenoxi)-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo;
 dihidrogenofosfato de 3-[(4-[[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-
 b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil)amino]-2,2-dimetilpropilo;
 dihidrogenofosfato de trans-4-[(4-[[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-
 60 pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenoxi)metil]ciclohexilo; y sales terapéuticamente aceptables, y
 metabolitos de los mismos.

Una realización de esta descripción, por lo tanto, se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, que

son útiles como inhibidores selectivos de uno o más de un miembro de la familia de proteínas anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (I)



en donde

- 5
- A^1 es N o $C(A^2)$;
- A^2 es H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)R^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ o $C(O)OR^{1A}$;
- 10
- D^1 es H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)R^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ o $C(O)OR^{1A}$;
- 15
- E^1 es H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)R^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ o $C(O)OR^{1A}$; y
- 20
- Y^1 es H, CN, NO_2 , $C(O)OH$, F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , R^{17} , OR^{17} , $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17} , NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ o $NHSO_2R^{17}$;
- G^1 es R^{1B} , OR^{1B} , o NHR^{1B} ;
- en donde el R^{1B} , o un sustituyente en R^{1B} , está sustituido o sustituido adicionalmente con $S(O)_2(OH)$, $C(O)OR^{50}OP(O)(OH)(OH)$, $C(O)R^{50}OP(O)(OH)(OH)$, $C(O)NH(R^{50})NH_2$, $C(O)R^{51}C(O)NR^{50}$; $OR^{50}P(O)(OH)(OH)$, $OP(O)(OH)(OH)$, o $OC(O)CH_2OP(O)(OH)(OH)$;
- 25
- R^1 y R^{1B} son cada uno independientemente R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;
- R^{1A} es alquilo C_1 - C_6 , alquenilo C_3 - C_6 , o alquinilo C_3 - C_6 ;
- R^2 es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{2A} ; R^{2A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- 30
- R^3 es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{3A} ; R^{3A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- R^4 es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{4A} ; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 35
- R^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido, no sustituido adicionalmente, sustituido o sustituido adicionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^6 , $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^1$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), $C(O)OH$, (O), N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 40
- R^6 es espiroalquilo C_2 - C_5 , cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con OH, (O), N_3 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br, I, NH_2 , $NH(CH_3)$ o $N(CH_3)_2$;
- R^{6A} y R^{6B} son alquilo seleccionado independientemente o, junto con el N al que están anclados, R^{6C} ;
- R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, piperidín-1-ilo o piperidín-1-ilo, teniendo cada uno un radical CH_2 no remplazado o remplazado por O, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 o NH;
- 45
- R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;
- R^8 es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{8A} ; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 50
- R^9 es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano,

- cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{10} es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquenilo C_4-C_{10} , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{10A} ; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{11} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{12} , OR^{12} , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), $C(O)OH$, N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- R^{12} es R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ;
- R^{13} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{14} es heteroarilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{14A} ; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{15} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{15A} ; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{16} es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- R^{17} es R^{18} , R^{19} , R^{20} o R^{21} ;
- R^{18} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{18A} ; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{19} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{19A} ; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{20} es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquenilo C_4-C_{10} , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{20A} ; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{21} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{22} , OR^{22} , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, OH, (O), $C(O)OH$, N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- R^{22} es R^{23} , R^{24} o R^{25} ;
- R^{23} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{23A} ; R^{23A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{24} es heteroareno que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{24A} ; R^{24A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{25} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{25A} ; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{30} es cicloalquilo o cicloalquenilo, teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{30A} ; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- en donde R^{30} está sustituido con F, Cl, Br, I, CH_2R^{37} , $CH(R^{31})(R^{37})$, $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$, $C(O)R^{37}$, OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , NHR^{37} o $N(R^{32})R^{37}$;
- R^{31} y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se toman juntos y son espiroalquilo C_2-C_5 ;
- R^{32} es R^{33} , $C(O)R^{33}$, o $C(O)OR^{33}$;
- R^{33} es R^{34} o R^{35} ;
- R^{34} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno, o R^{34A} ; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{35} es alquilo que no está sustituido o está sustituido con R^{36} ;
- R^{36} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{36A} ; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{37} es R^{38} , R^{39} o R^{40} , cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R^{41} , OR^{41} , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41} , $S(O)R^{41}$ o SO_2R^{41} ;
- R^{38} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{38A} ; R^{31A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{39} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{39A} ; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{40} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_8 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está

- fusionado con benceno, heteroareno o R^{40A} ; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{41} es R^{42} , R^{43} , R^{44} o R^{45} ;
 R^{42} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{42A} ; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{43} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{43A} ; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{44} es cicloalquilo C_3-C_9 o cicloalquenilo C_4-C_7 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{44A} ; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{45} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R^{46} , OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{46} es R^{47} , R^{48} o R^{49} ;
 R^{47} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{47A} ; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{48} es heteroarilo o R^{48A} ; R^{48A} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 R^{49} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{49A} ; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
en donde los radicales representados por R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{30} , R^{30A} , R^{31} , R^{31A} y R^{31A} tomados juntos, R^{34} , R^{34A} , R^{36} , R^{36A} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} , R^{40A} , R^{42} , R^{42A} , R^{43} , R^{43A} , R^{44} , R^{44A} , R^{47} , R^{47A} , R^{48} , R^{48A} , R^{49} y R^{49A} están independientemente no sustituidos, no sustituidos adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R^{50} , OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁵SO₂R⁵⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{50} es R^{51} , R^{52} , R^{53} o R^{54} ;
 R^{51} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{51B} ; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{52} es heteroarilo;
 R^{53} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{53B} ;
en donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{54} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{55} , OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHSO₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{55} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R^{56} ;
en donde el alquilo, alquenilo, y alquinilo no están sustituidos o están sustituidos con OCH₃; y
 R^{56} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N.

En una realización de Fórmula (I);

- A^1 es C(A²);
 A^2 es H;
 D^1 es H;
 E^1 es H;
 Y^1 es NO₂;
 G^1 es R^{1B} , OR^{1B}, o NHR^{1B};
en donde el R^{1B} o un sustituyente en R^{1B} está sustituido o sustituido adicionalmente con OP(O)(OH)(OH);
 R^1 y R^{1B} son cada uno independientemente R^5 ;
 R^5 es alquilo, que independientemente no está sustituido o está sustituido adicionalmente con R^7 ;
 R^7 es R^{10} ;

R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀, teniendo cada uno uno o dos radicales CH₂ no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente;

R³⁰ es cicloalquilo o cicloalqueno, teniendo cada uno uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N;

5 en donde R³⁰ está sustituido con CH₂R³⁷;
R³⁷ es R⁴⁰, cada uno de los cuales está sustituido con R⁴¹;

R⁴⁰ es cicloalqueno C₄-C₈;

R⁴¹ es R⁴²;

R⁴² es fenilo;

10 en donde los radicales representados por R¹⁰, R⁴⁰, y R⁴² están independientemente no sustituidos, no sustituidos adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R⁵⁰, es R⁵⁴, y

R⁵⁴ es alquilo.

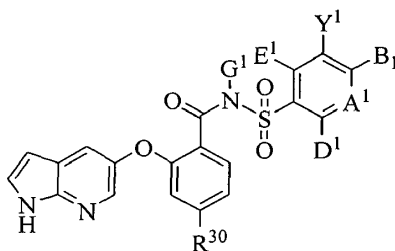
15 En otra realización de Fórmula (I); A¹ es C(A²); y A² es H. En otra realización de Fórmula (I); A¹ es C(A²); A² es H; y D¹ es H. En otra realización de Fórmula (I); A¹ es C(A²); A² es H; D¹ es H; y E¹ es H. En otra realización de Fórmula (I); A¹ es C(A²); A² es H; D¹ es H; E¹ es H; y Y¹ es NO₂.

20 En una realización de Fórmula (I); G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B}. En otra realización de Fórmula (I); A¹ es C(A²); A² es H; D¹ es H; E¹ es H; Y¹ es NO₂; y G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B}.

25 En una realización de Fórmula (I); G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B}, en donde el R^{1B}, o un sustituyente en R^{1B}, está sustituido o sustituido adicionalmente con OP(O)(OH)(OH). En otra realización de Fórmula (I); A¹ es C(A²); A² es H; D¹ es H; E¹ es H; Y¹ es NO₂; y G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B}; en donde el R^{1B}, o un sustituyente en R^{1B}, está sustituido o sustituido adicionalmente con OP(O)(OH)(OH).

30 Otra realización más se refiere a compuestos que tienen la Fórmula (I) que son dihidrogenofosfato de 3-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]-2,2-dimetilpropilo; dihidrogenofosfato de trans-4-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenoxi)metil]ciclohexilo; y sales terapéuticamente aceptables, y metabolitos de los mismos.

35 Una realización de esta descripción, por lo tanto, se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores selectivos de uno o más de un miembro de la familia de proteínas anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (II)



(II)

40 en donde

A¹ es N o C(A²);

45 A² es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};

50 B¹ es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};

- D¹ es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNH₂, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};
- 5 E¹ es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNH₂, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A}; y
- 10 Y¹ es H, CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, C(O)R¹⁷, C(O)OR¹⁷, SR¹⁷, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂, NHC(O)R¹⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂, NHS(O)R¹⁷ o NHSO₂R¹⁷;
- 15 G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B},
 en donde el R^{1B}, o un sustituyente en R^{1B}, está sustituido o sustituido adicionalmente con S(O)₂(OH), C(O)OR⁵⁰OP(O)(OH)(OH), C(O)R⁵⁰OP(O)(OH)(OH), C(O)NH(R⁵⁰)NH₂, C(O)R⁵⁰C(O)NR⁵⁰; OR⁵⁰P(O)(OH)(OH), OP(O)(OH)(OH), o OC(O)CH₂OP(O)(OH)(OH);
 R¹ y R^{1B} son cada uno independientemente R², R³, R⁴ o R⁵;
- 20 R^{1A} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, o alquinilo C₃-C₆;
 R² es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
 R³ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano o heterocicloalcano;
- 25 R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido, no sustituido adicionalmente, sustituido o sustituido adicionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, NHC(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR¹, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 30 R⁶ es espiralquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
 R^{6A} y R^{6B} son alquilo seleccionado independientemente o, junto con el N al que están anclados, R^{6C};
 R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un radical CH₂ no remplazado o remplazado por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;
- 35 R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
- 40 R⁸ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{8A}; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁹ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, teniendo cada uno o dos radicales CH₂ no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 50 R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R¹², OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 55 R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
- R¹³ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁴ es heteroarilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 60 R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
 R¹⁷ es R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ o R²¹;
- R¹⁸ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{18A}; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁹ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{19A}; R^{19A} es cicloalcano,

cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{20} es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquenilo C_4-C_{10} , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R₂₀A; R₂₀A es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R₂₁ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos tres sustituyentes R²², OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R^{22} es R²³, R²⁴ o R²⁵;

R²³ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R²³A; R²³A es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R²⁴ es heteroareno que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R²⁴A; R²⁴A es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R²⁵ es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R²⁵A; R²⁵A es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³⁰ es cicloalquilo o cicloalquenilo, teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{30A}; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

en donde R³⁰ está sustituido con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;

R³¹ y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se toman juntos y son espiroalquilo C₂-C₅;

R³² es R³³, C(O)R³³, o C(O)OR³³;

R³³ es R³⁴ o R³⁵;

R³⁴ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno, o R^{34A}; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³⁵ es alquilo que no está sustituido o está sustituido con R³⁶;

R³⁶ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{36A}; R^{36A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³⁷ es R³⁸, R³⁹ o R⁴⁰, cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R⁴¹, OR⁴¹, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹ o SO₂R⁴¹;

R³⁸ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{38A}; R^{38A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R³⁹ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{39A}; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴⁰ es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_8 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{40A}; R^{40A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴¹ es R⁴³, R⁴³, R⁴⁴ o R⁴⁵;

R⁴² es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{42A}; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴³ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{43A}; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴⁴ es cicloalquilo C_3-C_9 o cicloalquenilo C_4-C_7 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{44A}; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R⁴⁶, OR⁴⁶, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R⁴⁶ es R⁴⁷, R⁴⁸ o R⁴⁹;

R⁴⁷ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{47A}; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁴⁸ es heteroarilo o R^{48A}; R^{48A} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;

R⁴⁹ es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está

fusionado con benceno, heteroareno o R^{49A} ; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

en donde los radicales representados por $R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}, R^4, R^{4A}, R^6, R^{6C}, R^8, R^{8A}, R^9, R^{9A}, R^{10}, R^{10A}, R^{13}, R^{13A}, R^{14}, R^{14A}, R^{15}, R^{15A}, R^{18}, R^{18A}, R^{19}, R^{19A}, R^{20}, R^{20A}, R^{23}, R^{23A}, R^{24}, R^{24A}, R^{25}, R^{25A}, R^{30}, R^{30A}, R^{31}$ y R^{31A} tomados juntos, $R^{34}, R^{34A}, R^{36}, R^{36A}, R^{38}, R^{38A}, R^{39}, R^{39A}, R^{40}, R^{40A}, R^{42}, R^{42A}, R^{43}, R^{43A}, R^{44}, R^{44A}, R^{47}, R^{47A}, R^{48}, R^{48A}, R^{49}$ y R^{49A} están independientemente no sustituidos, no sustituidos adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes $R^{50}, OR^{50}, SR^{50}, S(O)R^{50}, SO_2R^{50}, C(O)R^{50}, CO(O)R^{50}, OC(O)R^{50}, OC(O)OR^{50}, NH_2, NHR^{50}, N(R^{50})_2, C(O)NH_2, C(O)NHR^{50}, C(O)N(R^{50})_2, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{50}, C(O)NHSO_2R^{50}, C(O)NR^{50}SO_2R^{50}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{50}, SO_2N(R^{50})_2, CF_3, CF_2CF_3, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH_2, C(N)NHR^{50}, C(N)N(R^{50})_2, OH, (O), CN, N_3, NO_2, CF_3, CF_2CF_3, OCF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br$ o I seleccionados independientemente;

R^{50} es R^{51}, R^{52}, R^{53} o R^{54} ;

R^{51} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{51B} ; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{52} es heteroarilo;

R^{53} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, $C(O), CNOH, CNOCH_3, S, S(O), SO_2$ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{53B} ;

en donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R^{54} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes $R^{55}, OR^{55}, SR^{55}, S(O)R^{55}, SO_2R^{55}, NHR^{55}, N(R^{55})_2, C(O)R^{55}, C(O)NH_2, C(O)NHR^{55}, NHC(O)R^{55}, NHSO_2R^{55}, NHC(O)OR^{55}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{55}, SO_2N(R^{55})_2, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^{55}, OH, (O), C(O)OH, (O), N_3, CN, NH_2, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, F, Cl, Br$ o I seleccionados independientemente;

R^{55} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R^{56} ;

en donde el alquilo, alquenilo, y alquinilo no están sustituidos o están sustituidos con OCH_3 ; y

R^{56} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, $C(O), CNOH, CNOCH_3, S, S(O), SO_2$ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N.

En una realización de Fórmula (II);

A^1 es $C(A^2)$;

A^2 es H;

B^1 es OR^1 , o NHR^1 ;

D^1 es H;

E^1 es H;

Y^1 es NO_2 ;

G^1 es R^{1B}, OR^{1B} , o NHR^{1B} ;

en donde el R^{1B} , o un sustituyente en R^{1B} , está sustituido o sustituido adicionalmente con $OP(O)(OH)(OH)$;

R^1 y R^{1B} son cada uno independientemente R^5 ;

R^5 es alquilo, que independientemente no está sustituido o está sustituido adicionalmente con R^7 ;

R^7 es R^{10} ;

R^{10} es cicloalquilo C_3-C_{10} , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente;

R^{30} es cicloalquilo o cicloalquenilo, teniendo cada uno uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N;

en donde R^{30} está sustituido con CH_2R^{37} ;

R^{37} es R^{40} , cada uno de los cuales está sustituido con R^{41} ;

R^{40} es cicloalquenilo C_4-C_8 ;

R^{41} es R^{42} ;

R^{42} es fenilo;

en donde los radicales representados por R^{10}, R^{40} , y R^{42} están independientemente no sustituidos, no sustituidos adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes $R^{50}, OR^{50}, F, Cl, Br$ o I seleccionados independientemente;

R^{50} es R^{54} ; y

R^{54} es alquilo.

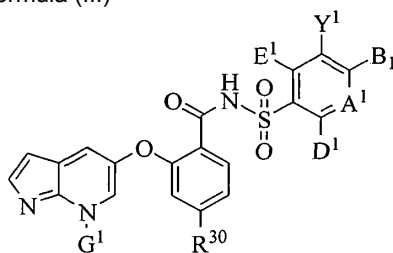
En otra realización de Fórmula (II); A^1 es $C(A^2)$; y A^2 es H. En otra realización de Fórmula (II); A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; y B^1 es OR^1 , o NHR^1 . En otra realización de Fórmula (II); A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; B^1 es OR^1 , o NHR^1 ; y D^1 es H. En otra realización de Fórmula (II); A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; B^1 es OR^1 , o NHR^1 ; D^1 es H; y E^1 es H. En otra realización de Fórmula (II); A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; B^1 es OR^1 , o NHR^1 ; D^1 es H; E^1 es H; y Y^1 es NO_2 .

En una realización de Fórmula (II); G^1 es R^{1B}, OR^{1B} , o NHR^{1B} . En otra realización de Fórmula (II); A^1 es $C(A^2)$; A^2 es

H; B¹ es OR¹, o NHR¹; D¹ es H; E¹ es H; Y¹ es NO₂; y G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B}.

En una realización de Fórmula (II); G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B}; en donde el R^{1B}, o un sustituyente en R^{1B}, está sustituido o sustituido adicionalmente con OP(O)(OH)(OH). En otra realización de Fórmula (II); A¹ es C(A²); A² es H; B¹ es OR¹ o NHR¹; D¹ es H; E¹ es H; Y¹ es NO₂; y G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B}; en donde el R^{1B}, o un sustituyente en R^{1B}, está sustituido o sustituido adicionalmente con OP(O)(OH)(OH).

Una realización de esta descripción, por lo tanto, se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores selectivos de uno o más de un miembro de la familia de proteínas anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (III)



(III)

en donde

A¹ es N o C(A²);

A² es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A},

B¹ es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A},

D¹ es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A},

E¹ es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A}, y

Y¹ es H, CN, NO₂, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, C(O)R¹⁷, C(O)OR¹⁷, SR¹⁷, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂, NHC(O)R¹⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂, NHS(O)R¹⁷ o NHSO₂R¹⁷;

G¹ es R^{1B}, OR^{1B}, o NHR^{1B};

en donde el R^{1B}, o un sustituyente en R^{1B}, está sustituido o sustituido adicionalmente con S(O)₂(OH), C(O)OR⁵⁰OP(O)(OH)(OH), C(O)R⁵⁰OP(O)(OH)(OH), C(O)NH(R⁵⁰)NH₂, C(O)R⁵⁰C(O)NR⁵⁰; OR⁵⁰P(O)(OH)(OH), OP(O)(OH)(OH), o OC(O)CH₂OP(O)(OH)(OH);

R¹ y R^{1B} son cada uno independientemente R², R³, R⁴ o R⁵;

R^{1A} es alquilo C₁-C₆, alquenilo C₃-C₆, o alquinilo C₃-C₆;

R² es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano o heterocicloalcano;

R³ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano o heterocicloalcano;

R⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{4A}; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido, no sustituido adicionalmente, sustituido o sustituido adicionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R⁶, NC(R^{6A})(R^{6B}), R⁷, OR⁷,

- SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, NHC(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, SO₂N(R⁷)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂, NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR¹, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 5 R⁶ es espiroalquilo C₂-C₅, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con OH, (O), N₃, CN, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br, I, NH₂, NH(CH₃) o N(CH₃)₂;
- R^{6A} y R^{6B} son alquilo seleccionado independientemente o, junto con el N al que están anclados, R^{6C};
- R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un radical CH₂ no remplazado o remplazado por O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH;
- 10 R⁷ es R⁸, R⁹, R¹⁰ o R¹¹;
- R⁸ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{8A}; R^{8A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁹ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 15 R¹⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, teniendo cada uno uno o dos radicales CH₂ no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{10A}; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R¹², OR¹², NHR¹², N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 20 R¹² es R¹³, R¹⁴, R¹⁵ o R¹⁶;
- R¹³ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{13A}; R^{13A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 25 R¹⁴ es heteroarilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁵ es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{15A}; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 30 R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- R¹⁷ es R¹⁸, R¹⁹, R²⁰ o R²¹;
- R¹⁸ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{18A}; R^{18A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁹ es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{19A}; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 35 R²⁰ es cicloalquilo C₃-C₁₀ o cicloalquenilo C₄-C₁₀, teniendo cada uno uno o dos radicales CH₂ no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{20A}; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40 R²¹ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R²², OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- R²² es R²³, R²⁴ o R²⁵;
- R²³ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{23A}; R^{23A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R²⁴ es heteroareno que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{24A}; R^{24A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R²⁵ es cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquenilo C₄-C₆, teniendo cada uno uno o dos radicales CH₂ no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{25A}; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 50 R³⁰ es cicloalquilo o cicloalquenilo, teniendo cada uno uno o dos radicales CH₂ no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{30A}; R^{30A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 en donde R³⁰ está sustituido con F, Cl, Br, I, CH₂R³⁷, CH(R³¹)(R³⁷), C(R³¹)(R^{31A})(R³⁷), C(O)R³⁷, OR³⁷, SR³⁷, S(O)R³⁷, SO₂R³⁷, NHR³⁷ o N(R³²)R³⁷;
- R³¹ y R^{31A} son independientemente F, Cl, Br o alquilo o se toman juntos y son espiroalquilo C₂-C₅;
- R³² es R³³, C(O)R³³, o C(O)OR³³;
- 60 R³³ es R³⁴ o R³⁵;
- R³⁴ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno, o R^{34A}; R^{34A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R³⁵ es alquilo que no está sustituido o está sustituido con R³⁶;
- R³⁶ es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{36A}; R^{36A} es cicloalcano,

- cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{37} es R^{38} , R^{39} o R^{40} , cada uno de los cuales está sustituido con F, Cl, Br, I, R^{41} , OR^{41} , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)OR^{41}$, SR^{41} , $S(O)R^{41}$ o SO_2R^{41} ;
 R^{38} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{38A} ; R^{31A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{39} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{39A} ; R^{39A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{40} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_8 , teniendo cada uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{40A} ; R^{40A} cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{41} es R^{42} , R^{43} , R^{44} o R^{45} ;
 R^{42} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{42A} ; R^{42A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{43} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{43A} ; R^{43A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{44} es cicloalquilo C_3-C_9 o cicloalquenilo C_4-C_7 , teniendo cada uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{44A} ; R^{44A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{45} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos sustituyentes R^{46} , OR^{46} , NHR^{46} , $N(R^{46})_2$, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{46} es R^{47} , R^{48} o R^{49} ;
 R^{47} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{47A} ; R^{47A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{48} es heteroarilo o R^{48A} ; R^{48A} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo;
 R^{49} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{49A} ; R^{49A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
en donde los radicales representados por R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{30} , R^{30A} , R^{31} y R^{31A} tomados juntos, R^{34} , R^{34A} , R^{36} , R^{36A} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} , R^{40A} , R^{42} , R^{42A} , R^{43} , R^{43A} , R^{44} , R^{44A} , R^{47} , R^{47A} , R^{48} , R^{48A} , R^{49} y R^{49A} están independientemente no sustituidos, no sustituidos adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R^{50} , OR^{50} , SR^{50} , $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50} , C(O)R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NH₂SO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁵SO₂R⁵⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{50} es R^{51} , R^{52} , R^{53} o R^{54} ;
 R^{51} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{51B} ; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{52} es heteroarilo;
 R^{53} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{53B} ;
en donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{54} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{55} , OR^{55} , SR^{55} , $S(O)R^{55}$, SO_2R^{55} , NHR^{55} , $N(R^{55})_2$, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHSO₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{55} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R^{56} ;
en donde el alquilo, alquenilo, y alquinilo no están sustituidos o están sustituidos con OCH₃; y
 R^{56} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N.

En una realización de Fórmula (III);

- 60 A^1 es C(A²);
 A^2 es H;
 B^1 es OR¹, o NHR¹;
 D^1 es H;

E^1 es H;
 Y^1 es NO_2 ;
 G^1 es R^{1B} , OR^{1B} , o NHR^{1B} ;
 en donde el R^{1B} , o un sustituyente en R^{1B} , está sustituido o sustituido adicionalmente con $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$;
 5 R^1 y R^{1B} son cada uno independientemente R^5 ;
 R^5 es alquilo, que independientemente no está sustituido o está sustituido adicionalmente con R^7 ;
 R^7 es R^{10} ;
 R^{10} es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_{10}$, teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente;
 10 R^{30} es cicloalquilo o cicloalqueno, teniendo cada uno uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N;
 en donde R^{30} está sustituido con CH_2R^{37} ;
 R^{37} es R^{40} , cada uno de los cuales está sustituido con R^{41} ;
 R^{40} es cicloalqueno $\text{C}_4\text{-C}_8$;
 15 R^{41} es R^{42} ;
 R^{42} es fenilo;
 en donde los radicales representados por R^{10} , R^{40} , y R^{42} están independientemente no sustituidos, no sustituidos adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R^{50} , OR^{50} , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 20 R^{50} es R^{54} , y
 R^{54} es alquilo.

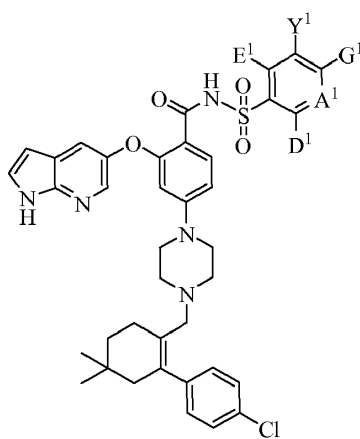
En otra realización de Fórmula (III); A^1 es $\text{C}(\text{A}^2)$; y A^2 es H. En otra realización de Fórmula (III); A^1 es $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 es H; y B^1 es OR^1 , o NHR^1 . En otra realización de Fórmula (III); A^1 es $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 es H; B^1 es OR^1 , o NHR^1 ; y D^1 es H. En otra realización de Fórmula (III); A^1 es $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 es H; B^1 es OR^1 , o NHR^1 ; D^1 es H; y E^1 es H. En otra realización de Fórmula (III); A^1 es $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 es H; B^1 es OR^1 , o NHR^1 ; D^1 es H; E^1 es H; y Y^1 es NO_2 .

En una realización de Fórmula (III); G^1 es R^{1B} , OR^{1B} , o NHR^{1B} . En otra realización de Fórmula (III); A^1 es $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 es H; B^1 es OR^1 , o NHR^1 ; D^1 es H; E^1 es H; Y^1 es NO_2 ; y G^1 es R^{1B} , OR^{1B} , o NHR^{1B} .

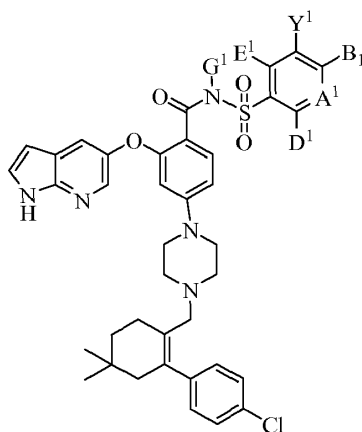
En una realización de Fórmula (III); G^1 es R^{1B} , OR^{1B} , o NHR^{1B} ; en donde el R^{1B} , o un sustituyente en R^{1B} , está sustituido o sustituido adicionalmente con $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$. En otra realización de Fórmula (III); A^1 es $\text{C}(\text{A}^2)$; A^2 es H; B^1 es OR^1 o NHR^1 ; D^1 es H; E^1 es H; Y^1 es NO_2 ; y G^1 es R^{1B} , OR^{1B} , o NHR^{1B} ; en donde el R^{1B} , o un sustituyente en R^{1B} , está sustituido o sustituido adicionalmente con $\text{OP}(\text{O})(\text{OH})(\text{OH})$.

Otra realización más se refiere a compuestos que tienen la Fórmula (III) que son dihidrogenofosfato de (5-[5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[3-nitro-4-[[tetrahydro-2H-piran-4-il]metil]amino]fenil]sulfonil]carbamoil]fenoxi)-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo; dihidrogenofosfato de (5-[5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[4-[[trans-4-metoxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]fenoxi)-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo; dihidrogenofosfato de (5-[5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[4-[[4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]fenoxi)-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo; y sales terapéuticamente aceptables, y metabolitos de los mismos.

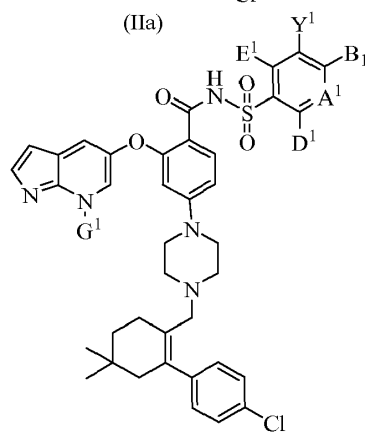
Una realización de esta descripción, por lo tanto, se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores selectivos de uno o más de un miembro de la familia de proteínas anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (Ia), (IIa), o (IIIa)



(Ia)



(IIa)



(IIIa)

en donde

- 5 A¹ es N o C(A²);
 A² es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R⁷, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂,
 NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹,
 10 NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂,
 NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹,
 C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H,
 CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A};
 B¹ es H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R⁷, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂,
 15 NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹,
 NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂,
 NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹,

$C(NH)N(R^1)_2NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ o $C(O)OR^{1A}$;
 D^1 es H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^7 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$,
5 $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$,
 $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$,
 $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNHOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$,
 $C(NH)N(R^1)_2NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$,
 $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ o $C(O)OR^{1A}$;
10 E^1 es H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^7 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$,
 $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$,
 $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$,
 $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNHOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$,
 $C(NH)N(R^1)_2NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$,
15 Y^1 es H, CN, NO_2 , $C(O)OH$, F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , R^{17} , OR^{17} , $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17} ,
 NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ o $NHSO_2R^{17}$;
 G^1 es R^{1B} , OR^{1B} , o NHR^{1B} ,
en donde el R^{1B} , o un sustituyente en R^{1B} , está sustituido o sustituido adicionalmente con $S(O)_2(OH)$,
 $C(O)OR^{50}OP(O)(OH)(OH)$, $C(O)R^{50}OP(O)(OH)(OH)$, $C(O)NH(R^{50})NH_2$, $C(O)R^{50}C(O)NR^{50}$; $OR^{50}P(O)(OH)(OH)$,
20 $OP(O)(OH)(OH)$, o $OC(O)CH_2OP(O)(OH)(OH)$;
 R^1 y R^{1B} son cada uno independientemente R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;
 R^{1A} es alquilo C_1 - C_6 , alqueniilo C_3 - C_6 , o alquinilo C_3 - C_6 ;
 R^2 es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{2A} ; R^{2A} es cicloalcano o
heterocicloalcano;
25 R^3 es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{3A} ; R^{3A} es cicloalcano o
heterocicloalcano;
 R^4 es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo, cada uno de los cuales no está
fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{4A} ; R^{4A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano
o heterocicloalqueno;
30 R^5 es alquilo, alqueniilo o alquinilo, cada uno de los cuales está independientemente no sustituido, no sustituido
adicionalmente, sustituido o sustituido adicionalmente con uno o dos o tres sustituyentes R^6 , $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7 ,
 OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $NHC(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$,
 SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$,
35 $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$, OH, (O), $C(O)OH$, (O), N_3 , CN, NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I
seleccionados independientemente;
 R^6 es espiroalquilo C_2 - C_5 , cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con OH, (O), N_3 , CN, CF_3 ,
 CF_2CF_3 , F, Cl, Br, I, NH_2 , $NH(CH_3)$ o $N(CH_3)_2$;
 R^{6A} y R^{6B} son alquilo seleccionado independientemente o, junto con el N al que están anclados, R^{6C} ;
 R^{6C} es aziridin-1-ilo, azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo o piperidin-1-ilo, teniendo cada uno un radical CH_2 no
40 remplazado o remplazado por O, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 o NH;
 R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;
 R^8 es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{8A} ; R^{8A} es cicloalcano,
cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^9 es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9A} ; R^{9A} es cicloalcano,
45 cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{10} es cicloalquilo C_3 - C_{10} o cicloalqueniilo C_4 - C_{10} , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o
remplazados por O seleccionados independientemente, $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S, $S(O)$, SO_2 o NH y uno o dos
radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está
fusionado con benceno, heteroareno o R^{10A} ; R^{10A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o
50 heterocicloalqueno;
 R^{11} es alquilo, alqueniilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o
tres sustituyentes R^{12} , OR^{12} , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, OH, (O), $C(O)OH$, N_3 , CN,
 NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{12} es R^{13} , R^{14} , R^{15} o R^{16} ;
55 R^{13} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{13A} ; R^{13A} es cicloalcano,
cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{14} es heteroarilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{14A} ;
 R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{15} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no está
60 fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{15A} ; R^{15A} es cicloalcano, cicloalqueno,
heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{16} es alquilo, alqueniilo o alquinilo;
 R^{17} es R^{18} , R^{19} , R^{20} o R^{21} ;
 R^{18} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{18A} ; R^{18A} es cicloalcano,

- cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{19} es heteroarilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{19A} ; R^{19A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{20} es cicloalquilo C_3-C_{10} o cicloalquenilo C_4-C_{10} , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{20A} ; R^{20A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{21} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{22} , OR²², NHR²², N(R²²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR²², C(O)N(R²²)₂, OH, (O), C(O)OH, N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{22} es R^{23} , R^{24} o R^{25} ;
 R^{23} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{23A} ; R^{23A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{24} es heteroareno que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{24A} ; R^{24A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{25} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{25A} ; R^{25A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 en donde los radicales representados por R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , están independientemente no sustituidos, no sustituidos adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes R^{50} , OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, CO(O)R⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁰, C(O)N(R⁵⁰)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁰, C(O)NHSO₂R⁵⁰, C(O)NR⁵⁰SO₂R⁵⁰, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁰, SO₂N(R⁵⁰)₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{50} es R^{51} , R^{52} , R^{53} o R^{54} ;
 R^{51} es fenilo que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{51B} ; R^{51B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{52} es heteroarilo;
 R^{53} es cicloalquilo C_3-C_6 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N, y cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{53B} ;
 en donde R^{53B} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{54} es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{55} , OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, C(O)R⁵⁵, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, NHC(O)R⁵⁵, NHSO₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R^{55} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo o R^{56} ;
 en donde el alquilo, alquenilo, y alquinilo no están sustituidos o están sustituidos con OCH₃; y
 R^{56} es cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquenilo C_4-C_6 , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂ o NH y uno o dos radicales CH no remplazados o remplazados por N.

En una realización de Fórmula (Ia), (IIa), o (IIIa);

- A^1 es C(A²);
 A^2 es H;
 B^1 es OR¹, o NHR¹;
 D^1 es H;
 E^1 es H;
 Y^1 es NO₂;
 G^1 es R^{1B} , OR^{1B}, o NHR^{1B};
 en donde el R^{1B} , o un sustituyente en R^{1B} , está sustituido o sustituido adicionalmente con OP(O)(OH)(OH);
 R^1 y R^{1B} son cada uno independientemente R^5 ;
 R^5 es alquilo, que independientemente no está sustituido o está sustituido adicionalmente con R^7 ;
 R^7 es R^{10} ;
 R^{10} es cicloalquilo C_3-C_{10} , teniendo cada uno uno o dos radicales CH_2 no remplazados o remplazados por O seleccionados independientemente;
 en donde los radicales representados por R^{10} están independientemente no sustituidos, no sustituidos

adicionalmente, sustituidos o sustituidos adicionalmente con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente R^{50} , OR^{50} , F, Cl, Br o I;

R^{50} es R^{54} ; y

R^{54} es alquilo.

5

En otra realización de Fórmula (Ia), (IIa), o (IIIa); A^1 es $C(A^2)$; y A^2 es H. En otra realización de Fórmula (Ia), (IIa), o (IIIa); A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; y B^1 es OR^1 , o NHR^1 . En otra realización de Fórmula (Ia), (IIa), o (IIIa); A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; B^1 es OR^1 , o NHR^1 ; y D^1 es H. En otra realización de Fórmula (Ia), (IIa), o (IIIa); A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; B^1 es OR^1 , o NHR^1 ; D^1 es H; y E^1 es H. En otra realización de Fórmula (Ia), (IIa), o (IIIa); A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; B^1 es OR^1 , o NHR^1 ; D^1 es H; E^1 es H; y Y^1 es NO_2 .

10

En una realización de Fórmula (Ia), (IIa), o (IIIa); G^1 es R^{1B} , OR^{1B} , o NHR^{1B} . En otra realización de Fórmula (Ia), (IIa), o (IIIa); A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; B^1 es OR^1 , o NHR^1 ; D^1 es H; E^1 es H; Y^1 es NO_2 ; y G^1 es R^{1B} , OR^{1B} , o NHR^{1B} .

15

En una realización de Fórmula (Ia), (IIa), o (IIIa); G^1 es R^{1B} , OR^{1B} , o NHR^{1B} ; en donde el R^{1B} , o un sustituyente en R^{1B} , está sustituido o sustituido adicionalmente con $OP(O)(OH)(OH)$. En otra realización de Fórmula (Ia), (IIa), o (IIIa); A^1 es $C(A^2)$; A^2 es H; B^1 es OR^1 o NHR^1 ; D^1 es H; E^1 es H; Y^1 es NO_2 ; y G^1 es R^{1B} , OR^{1B} , o NHR^{1B} ; en donde el R^{1B} , o un sustituyente en R^{1B} , está sustituido o sustituido adicionalmente con $OP(O)(OH)(OH)$.

20

Otra realización más se refiere a compuestos que tienen la Fórmula (Ia), (IIa) o (IIIa) que son dihidrogenofosfato de (5-{5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil}carbamoil]fenoxi]-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo;

25

dihidrogenofosfato de {5-[5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{4-[(trans-4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil}carbamoil]fenoxi]-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo;

30

dihidrogenofosfato de (5-{5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[[{4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil}carbamoil]fenoxi]-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo;

dihidrogenofosfato de 3-[[4-[[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]-2,2-dimetilpropilo;

dihidrogenofosfato de trans-4-[[4-[[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenoxi]metil]ciclohexilo; y sales terapéuticamente aceptables, y metabolitos de los mismos.

Composiciones farmacéuticas, terapias combinadas, métodos de tratamiento y administración

35

Otra realización comprende composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula (I) y un excipiente.

40

Otra realización más comprende un compuesto que tiene la Fórmula (I) para su uso en métodos de tratamiento del cáncer en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la Fórmula (I).

45

Otra realización más comprende un compuesto que tiene la Fórmula (I) para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto que tiene la Fórmula (I).

50

Otra realización más se refiere a composiciones para el tratamiento de enfermedades en la que se expresan proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la Fórmula (I).

55

Otra realización más se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades en un paciente en el que se expresan proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, comprendiendo dichos métodos la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (I).

60

Otra realización se refiere a composiciones para el tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en células T o en células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeña o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene Fórmula (I).

Otra realización más se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula (I) para su uso en métodos de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de la médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma

folicular, tumores malignos linfoides con origen en células T o en células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (I).

Otra realización más se refiere a composiciones para el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Otra realización se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula (I) para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades en un paciente en el que se expresan proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, comprendiendo dichos métodos la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Otra realización más se refiere a composiciones para el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en células T o en células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Otra realización más se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula (I) para su uso en métodos de tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de la médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en células T o origen en células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la Fórmula (I) y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.

Los metabolitos de los compuestos que tienen la Fórmula (I), producidos mediante procedimientos metabólicos in vitro o in vivo, también pueden tener utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

Ciertos compuestos precursores que pueden ser metabolizados in vitro o in vivo para formar compuestos que tienen la Fórmula (I) también pueden tener utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con la expresión de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas.

Los compuestos que tienen la Fórmula (I) pueden existir en forma de sales de adición de ácido, sales de adición de base o de iones híbridos. Las sales de los compuestos se preparan durante el aislamiento o después de la purificación de los compuestos. Las sales de adición de ácido de los compuestos son las derivadas de la reacción de los compuestos con un ácido. Por ejemplo, se contempla que las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonate, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos y sus profármacos están abarcados por esta descripción. Las sales de adición alcalinas de los compuestos son las derivadas de la reacción de los compuestos con el hidróxido, carbonato o bicarbonato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio, y magnesio.

Los compuestos que tienen la Fórmula (I) se pueden administrar, por ejemplo, por vía bucal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica o vaginal.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos que tienen la Fórmula (I) dependen del receptor del tratamiento, el trastorno que se vaya a tratar y la gravedad del mismo, la composición que contiene el compuesto, el tiempo de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la potencia del compuesto, su velocidad de aclaramiento y de si se administra o no de forma simultánea otro fármaco. La cantidad de un compuesto de esta descripción que tiene la Fórmula (I) que se utiliza para preparar una composición que se

administra diariamente a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso. Las composiciones de dosis individuales contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

5 Los compuestos que tienen la Fórmula (I) se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales encapsulantes o aditivos, tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, expansores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes desmoldantes, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes humectantes y mezclas de los mismos.

10 Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto que tiene la Fórmula (I) que se va a administrar por vía oral en forma de dosificación sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crospovidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, cacahuete aceite, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato de sodio, lauril sulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteárico, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfúrico, triglicéridos, agua, y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta descripción que tiene la Fórmula (I) que se van a administrar oftálmicamente o por vía oral en formas de dosificación líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta descripción que tiene la Fórmula (I) que se van a administrar osmóticamente incluyen, por ejemplo, hidrocarburos clorofluorados, etanol, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta descripción que tiene la Fórmula (I) que se administra por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución U.S.P o isotónica de cloruro sódico, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta descripción que tiene la Fórmula (I) que se va a administrar vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, ceras y mezclas de los mismos.

Se espera que los compuestos que tienen la Fórmula (I) sean útiles cuando se utilicen con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la aurora quinasa, otros inhibidores de promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la vía del receptor de muerte, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (Captador Bi-Específico de células T), productos conjugados de fármacos de anticuerpos, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor homólogo del oncogén de la leucemia viral (ErbB2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasas, inhibidores de cinesina, inhibidores de JAK2, inhibidores de la diana de mamíferos de rapamicina, microARN, inhibidores de quinasas activadas por mitógenos reguladas por señales extracelulares, proteínas de unión multivalentes, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de la quinasa tipo polo (PLK), inhibidores de fosfoinositido-3 quinasa (PI3K), inhibidores del proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina quinasas de receptores, alcaloides de la plantas etinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de ubiquitina ligasa, y similares, y combinados con uno o más de estos agentes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen células T para atacar a las células cancerosas uniéndose al mismo tiempo a las dos células. La célula T ataca a la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar limitados por la teoría, uno de los mecanismos por los cuales las células T provocan la apoptosis de la célula cancerosa diana es mediante exocitosis de los componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen la perforina y la granzima B. En este sentido, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis tanto por perforina como por granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría aumentar los efectos citotóxicos provocados por las células T cuando se dirigen a las células cancerosas (V. R. Sutton, D. L. Vaux y J. A. Trapani, J. of Immunology 1997, 158 (12), 5783).

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógeno o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no suprimen la actividad celular, sino más bien imparten mayor estabilidad y/o aumento de la potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil-ribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. El ARNip puede tener diferentes longitudes (p. ej., 10-200 pb) y estructuras (p. ej., horquillas, hebras sencillas/dobles, engrosamientos, muescas/huecos, emparejamientos erróneos) y se procesan en las células para proporcionar silenciamiento génico activo. Un ARNip de doble hebra (ARNdh) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (protuberantes). La protuberancia de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra efectora y/o antisentido, así como presente en los extremos 5' y/o los extremos 3' de una hebra dada. Por ejemplo, se ha demostrado que los ARNip dirigidos a Mcl-1 mejoran la actividad de ABT-263, (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida) en múltiples líneas de células tumorales (Tse et. col, Cancer Research 2008, 68 (9), 3421 y sus referencias).

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalentes se modifican genéticamente para tener tres o más sitios de unión a antígeno y generalmente no son anticuerpos de origen natural. El término "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetraivalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Tales DVD pueden ser monoespecíficas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión de DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera se conocen como Ig de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido de DVD de cadena pesada, un polipéptido de DVD de cadena ligera, y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada del y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR que participan en la unión al antígeno por sitio de unión a antígeno. Los DVD multiespecíficos incluyen proteínas de unión de DVD que se unen a DLL4 y VEGF, o C-met y EGFR o ErbB3 y EGFR.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbociclovina, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINA[®] (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, descarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA[®] (bendamustina), treosulfano, rofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de tirosina quinasa del receptor específica de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), factor de crecimiento insulínico-2 receptor (IGFR-2), metaloproteínasa de matriz 2 (MMP-2) inhibidores, inhibidores de metaloproteínasa-9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

Los antimetabolitos incluyen ALIMTA[®] (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA[®] (capecitabina), carmofur, LEUSTAT[®] (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazolo-4-carboxamida), enocitabina, etnilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o combinado con leucovorina, GEMZAR[®] (gemcitabina), hidroxiaurea, ALKERAN[®] (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, Ribavirina, triapina, trimetrexato, S-1, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxiclороquina y similares.

Los inhibidores de Aurora quinasa incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores de quinasa específicos de Aurora A, inhibidores de quinasa específicos de Aurora B y inhibidores de la pan-Aurora quinasas y similares.

Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gospol), GENASENSE[®] (G3139 o oblimersen (oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclox) y similares.

Los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB[®] (BMS-354825), GLEEVEC[®] (imatinib) y similares.

- Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, IMC-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709 y similares.
- 5 Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA[®] (etoricoxib), BEXTRA[®] (Valdecoxib), BMS347070, CELEBREX[®] (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX[®] (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX[®] (rofecoxib) y similares.
- 10 Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna de EGF, EMD-7200, ERBITUX[®] (Cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA[®] (gefitinib), TARCEVA[®] (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión de EGFR, TYKERB[®] (lapatinib) y similares.
- 15 Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN[®] (trastuzumab), TYKERB[®] (lapatinib), OMNITARG[®] (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna de HER2), APC-8024 (vacuna de HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER2/neu, B7.her2IgG3, anticuerpos trifuncionales biespecíficos para AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.
- 20 Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.
- 25 Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB[®] (anticuerpo recombinante humano contra HSP-90), NCS-683 664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.
- Los inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, BPN-242 y similares.
- 30 Los productos conjugados de fármacos de anticuerpos incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 y similares
- 35 Los activadores de la vía del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a receptores TRAIL o de muerte (p. ej., DR4 y DR5), tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO -1762 y trastuzumab.
- Los inhibidores de quinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.
- 40 Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 y INCB018424 y similares.
- Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, EP-98059 y similares.
- 45 Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores competitivos de ATP TORC₁/TORC₂, incluyendo PI-103, PP242, PP30, Torin 1 y similares.
- 50 Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC[®] (salsalato), DOLOBID[®] (diflunisal), MOTRIN[®] (ibuprofeno), ORUDIS[®] (cetoprofeno), RELAFEN[®] (nabumetona), FELDENE[®] (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE[®] (naproxeno) y NAPROSYN[®] (naproxeno), VOLTAREN[®] (diclofenaco), INDOCIN[®] (indometacina), CLINORIL[®] (sulindaco), TOLECTIN[®] (tolmetina), LODINE[®] (etodolaco), TORADOL[®] (ceterolaco), DAYPRO[®] (oxaprozina) y similares.
- Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- 55 Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN[®] (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN[®] (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.
- Los inhibidores de la quinasa tipo Polo incluyen BI-2536 y similares.
- 60 Los inhibidores de fosfoinositido-3-quinasa (PI3K) incluyen wortmanina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.
- Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.
- Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME[™] (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-

13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (Sunitinib, SU-11248), VEGF Trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), y similares.

5 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalámero, estreptozocina, VALSTAR® (Valrubicina), zinostatina y similares.

10 Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR® (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecan, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecano, 10-hidroxycamptotecina, gimatecán, lurtotecano, mitoxantrona, oratecina, pirarrubicina, pixantrona, rubitecan, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecano y similares.

15 Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos contra CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos contra IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos contra CD20 tipos I y II, GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAb-806), anticuerpos específicos contra ErbB3, anticuerpos específicos contra BSG2, anticuerpos específicos contra DLL4 y anticuerpos específicos contra C-met, y similares.

25 Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetorelix), degarelix, deslorelina, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelámero), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrate de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostane, SUPREFACT® (Buserelina), TRELSTAR® (Hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de histrelina), VETORYL® (trilostano o modrastane), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

30 Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (aliretinoína), ATRAGEN® (tretinoína liposomal), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

35 Los inhibidores de PARP incluyen ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 y similares.

Los alcaloides de plantas incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

40 Los inhibidores del proteosoma incluyen VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

45 Los ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes que aumentan la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-la, ACTIMMUNE® (Interferón gamma-1b) o interferón gamma-nl, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, (IFN-α), BAM-002 (glutatión oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos), descarbazina, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinano, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMF61), PROVENGE® (Sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilano, teceleuquina, THERACYS® (Bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (agente inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (Tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleuquina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (ibrutumomab tiuxetán 90Y) y similares.

55 Los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejido para dirigirlos para que tengan actividad anti-tumoral e incluyen crestina, lentinano, sizofirano, picibanilo PF-3512676 (CpG 8954), ubenimex y similares.

60 Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (Fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (triacetiluridina troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen LANVIS[®] (Tioguanina) y PURI-NETHOL[®] (Mercaptopurina).

5 Los agentes antimetabólicos incluyen batavulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE[®] (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

Los inhibidores de la ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2, tales como nutlinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924 y similares.

10 Los compuestos de esta invención también se pueden usar como radiosensibilizadores que aumentan la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de la radioterapia incluyen radioterapia externa, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, no sellada y similares.

15 Adicionalmente, los compuestos tienen la Fórmula (I) se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE[™] (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN[®] (Vacuna de Ad5CMV-p53), ALATOCOR[®] o MEVACOR[®] (lovastatina), AMPLIGEN[®] (Poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN[®] (exisulinda), AREDIA[®] (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE[®] (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC₂ (mitumomab), caquectina o caquecina (factor de necrosis tumoral), canvacina (vacuna), CEAVAC[®] (vacuna contra el cáncer), CELEUK[®] (celmoleuquina), CEPLINE[®] (dihidrocloreto de histamina), CERVARIX[®] (Vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP[®] (C: CYTOXAN[®] (ciclofosfamida); H: ADRIAMICINA[®] (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONOCVIN[®]); P: prednisona), CYPAT[™] (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina de la difteria fusionados mediante un conector de His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R[™] (toxina diftérica), dacarbazina, dactinomomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON[™] (lactato de escualamina), DIMERICINE[®] (loción liposómica T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecano), enzastaurina, EP0906 (epitilona B), GARDASIL[®] (vacuna recombinante DEL virus del papiloma humano tetravalente (tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE[®], GENASENSE[®], GMK (vacunas conjugadas de gangliósido), GVAX[®] (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), exotoxina de pseudomonas-IL-13, interferón- α , interferón- γ , JUNOVAN[™] o MEPACT[™] (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT[®] (AE-941), NEUTREXIN[®] (glucuronato de trimetrexato), NIPENT[®] (pentostatina), ONCONASE[®] (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE[®] (Tratamiento de vacuna contra el melanoma), ONCOVAX[®] (Vacuna de IL-2), ORATHECIN[™] (rubitecan), OSIDEM[®] (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX[®] MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX[™] (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (APPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC[®]-VF (vacuna contra el cáncer en fase de investigación), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB[®] (catumaxomab), REVLIMID[®] (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE[®] LA (lanreotida), SORIATANE[®] (acitretina), estaurosporina (Streptomyces staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN[®] (bexaroteno), TAXOPREXIN[®] (DHA-paclitaxel), TELCYTA[®] (canfosfamida, TLK286), temilifene, TEMODAR[®] (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE[®] (STn-KLH), thymitaq dihidrocloreto de (2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolona), TNFERADE[™] (adenovector: portador de ADN que contiene el gen del factor de necrosis tumoral α), TRACLEER[®] o ZAVESCA[®] (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX[®] (alfabeta3), XCYTRIN[®] (motexafin gadolinio), XINLAY[™] (atrasentano), XYOTAX[™] (paclitaxel poliglumex), YONDELIS[®] (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD[®] (dexrazoxano), ZOMETA[®] (ácido zoledrónico), zorrubicina y similares.[®] (tríóxido de arsénico), VIRULIZIN[®], ucráína (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), vitaxina (anti-

Datos

50 La determinación de la utilidad de los compuestos que tienen la Fórmula (I) como aglutinantes e inhibidores de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas se realizó utilizando el Análisis de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (TR-FRET). El anticuerpo Tb-anti-GST se adquirió de Invitrogen (Núm. de catálogo PV4216).

55 Síntesis de la sonda

60 Se utilizaron todos los reactivos tal como se obtuvieron del proveedor a menos que se especifique lo contrario. Los reactivos de síntesis de péptidos incluyendo diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), N-metilpirrolidona (NMP), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBt) y piperidina se obtuvieron de Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA o American Bioanalytical, Natick, MA. Los cartuchos de aminoácidos de 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) precargados (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) se obtuvieron de ABI

o Anaspec, San Jose, CA. La resina para la síntesis de péptidos (resina Fmoc- amida de Rink MBHA) y Fmoc-Lys (MTT)-OH se obtuvieron de Novabiochem, San Diego, CA. El succinimidil éster de 6-carboxifluoresceína (6-FAM-NHS) de un solo isómero se obtuvo de Anaspec. El ácido trifluoroacético (TFA) se obtuvo de Oakwood Products, West Columbia, Carolina del Sur. El tioanisol, el fenol, el triisopropilsilano (TIS), el 3,6-dioxa-1,8-octanoditiol (DODT) y el isopropanol se obtuvieron de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Los espectros de masas de desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-MS) se registraron en un Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Los espectros de masas de electrospray (ESI-MS) se registraron en Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) en el modo de iones positivos y negativos.

10 Procedimiento general para la síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS)

Los péptidos se sintetizaron con, a lo sumo, 250 μ moles de resina de Wang precargada/recipiente en un sintetizador de péptidos ABI 433A utilizando ciclos de acoplamiento FastMoc™ a escala de 250 μ moles. Se utilizaron cartuchos precargados que contenían 1 mmol de Fmoc-aminoácidos convencionales, a excepción de la posición de unión del fluoróforo, en la que se colocó en el cartucho 1 mmol de Fmoc-Lys(Mtt)-OH, con control de la retroalimentación mediante conductividad. La acetilación N-terminal se llevó a cabo mediante el uso de 1 mmol de ácido acético en un cartucho en condiciones de acoplamiento convencionales.

20 Eliminación de 4-metiltrilito (Mtt) de la lisina

La resina del sintetizador se lavó tres veces con diclorometano y se mantuvo húmeda. Se hicieron circular 150 ml de diclorometano:triisopropilsilano:ácido trifluoroacético 95:4:1 a través del lecho de resina durante 30 minutos. La mezcla viró a color amarillo oscuro y a continuación se decoloró a color amarillo pálido. Se hicieron circular 100 mL de N,N-dimetilformamida a través del lecho a lo largo de 15 minutos. Después, la resina se lavó tres veces con N,N-dimetilformamida y se filtró. Las pruebas de la ninhidrina mostraron una fuerte señal de amina primaria.

30 Marcaje de la resina con 6-carboxifluoresceína-NHS (6-FAM-NHS)

La resina se trató con 2 equivalentes 6-FAM-NHS en DIEA/N,N-dimetilformamida al 1% y se agitó o se sacudió a temperatura ambiente durante la noche. Cuando se completó, la resina se drenó, se lavó tres veces con N,N-dimetilformamida, tres veces con (1 \times DCM y 1 \times metanol) y se secó para proporcionar una resina de color naranja que fue negativo mediante la prueba de la ninhidrina.

35 Procedimiento general para la escisión y la desprotección de péptido unido a resina

Los péptidos se escindieron de la resina mediante agitación durante 3 horas a temperatura ambiente en un cóctel de escisión consistente en 80% de TFA, 5% de agua, 5% de tioanisol, 5% de fenol, 2,5% de TIS y 2,5% de EDT (1 mL)/0,1 g de resina). La resina se separó por filtración y se enjuagó dos veces con TFA. El TFA se evaporó de los productos filtrados, y el producto se precipitó con éter (10 mL/0,1 g de resina), se recuperó mediante centrifugación, se lavó dos veces con éter (10 mL/0,1 g de resina) y se secó para proporcionar el péptido en bruto.

45 Procedimiento general para la purificación de péptidos

Los péptidos brutos se purificaron en un sistema de HPLC preparativa Gilson ejecutando el soporte lógico de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna de compresión radial que contenía dos segmentos de 25 \times 100 mm rellenos de partículas Delta-Pak™ C18 μ m con un tamaño de poro de 100 Å y se eluyeron con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación. Se purificaron mediante inyección de uno a dos mililitros de solución de péptido en bruto (10 mg/mL en DMSO/agua al 90%). Los picos que contenían el producto o los productos de cada ronda se agruparon y se liofilizaron. Todas las rondas preparativas se realizaron a 20 mL/min con eluyentes como tampón A: 0,1% de TFA en agua y tampón B: acetonitrilo.

50 Procedimiento general para la HPLC analítica

La HPLC analítica se realizó en un sistema Hewlett-Packard de la serie 1200 con un detector de red de diodos y un detector de fluorescencia Hewlett-Packard 1046A ejecutando un soporte lógico HPLC 3D ChemStation versión A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) en una columna YMC 4,6 \times 250 mm cargada con partículas ODS-AQ de 5 μ m con un tamaño de poro 120 Å, y eluyendo con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación después de preequilibrar en las condiciones de partida durante 7 minutos. Los eluyentes fueron tampón A: 0,1% de TFA en agua y tampón B: acetonitrilo. La velocidad de flujo para todos los gradientes fue de 1 mL/min.

60 F-Bak: Sonda de péptido Acetil-GQVGRQLAIIIGDK (6-FAM)INR-NH₂ (SEQ ID NO: 1)

La resina Fmoc-amida de Rink MBHA se extendió utilizando el procedimiento general de síntesis de péptidos para proporcionar el péptido unido a la resina protegido (1,020 g). El grupo Mtt se eliminó, se marcó con 6-FAM-NHS y se escindió y se desprotegió como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para proporcionar el producto

bruto en forma de un sólido de color naranja (0,37 g). Este producto se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones en todo el pico principal se sometieron a ensayo mediante análisis RP-HPLC, y las fracciones puras se aislaron y se liofilizaron, proporcionando el pico principal el compuesto del título (0,0802 g) en forma de un sólido de color amarillo; MALDI-MS $m/z = 2137,1 [(M + H)^+]$.

5 Síntesis alternativa de la sonda de péptido F-Bak:
 Acetil-GQVGRQLAIIIGDK(6-FAM)INR-NH₂ (SEQ ID NO: 1)

10 El péptido protegido se ensambló a 0,25 mmol de resina Fmoc-amida de Rink MBHA (Novabiochem) en un sintetizador de péptidos automático Applied Biosystems 433A ejecutando ciclos de acoplamiento FastMoc™ utilizando cartuchos de aminoácido de 1 mmol pre-cargados, a excepción de lisina marcada con fluoresceína (6-FAM), donde se pesó en el cartucho 1 mmol de Fmoc-Lys(4-metiltrilito). El grupo acetilo N-terminal se incorporó colocando 1 mmol de ácido acético en un cartucho y realizando el acoplamiento como se ha descrito anteriormente.

15 La eliminación selectiva del grupo 4-metiltrilito se llevó a cabo haciendo circular una solución de DCM:TIS:TFA 95:4:1 (v/v/v) a través de la resina durante 15 minutos, seguido de inactivación con un flujo de dimetilformamida. La 6-carboxifluoresceína-NHS de un solo isómero se hizo reaccionar con la lisina de la cadena lateral en DIEA al 1% en N,N-dimetilformamida y se confirmó que se completaba mediante pruebas de la ninhidrina. El péptido se escindió de la resina y las cadenas laterales se desprotegeron por tratamiento con TFA/agua/fenol/tioanisol/triisopropilsilano:3,6-dioxa-1,8-octanodiol 80:5:5:5:2,5:2,5 (v/v/v/v/v/v), y el péptido bruto se recuperó mediante precipitación con éter dietílico. El péptido bruto se purificó mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa y su pureza e identidad se confirmaron por medio de cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa analítica y espectrometría de masas de desorción láser asistida por matriz ($m/z = 2137,1 ((M + H)^+)$).

25 Análisis de Transferencia de Energía por Resonancia de Fluorescencia Resuelta en el Tiempo (FRET-TR)

Los compuestos representativos se diluyeron seriadamente en dimetilsulfóxido (DMSO) partiendo de 50 μ m (2 \times concentración de partida; DMSO al 10%) y 10 μ l se transfirieron a una placa de 384 pocillos. A continuación, se añadieron 10 μ l de una mezcla de proteína/sonda/anticuerpo a cada pocillo a concentraciones finales enumeradas en la Tabla 1. Las muestras se mezclaron a continuación en un agitador durante 1 minuto y se incubaron durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Para cada ensayo, la sonda/anticuerpo y la proteína/sonda/anticuerpo se incluyeron en cada placa de ensayo como controles negativo y positivo, respectivamente. Se midió la fluorescencia en el Envision (Perkin Elmer) utilizando un filtro de excitación a 340/35 nm y filtros de emisión a 520/525 (péptido F-Bak) y a 495/510 nm (anticuerpo anti-histidina marcado con Tb). Las constantes de inhibición (K_i) se muestran en la Tabla 2 a continuación y se determinaron utilizando la ecuación de Wang (Wang Z.-X. An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. FEBS Lett. 1995, 360:111-4).

TABLA 1. Proteína, Sonda y Anticuerpo utilizados para los Análisis TR-FRET

Proteína	Sonda	Proteína (nM)	Sonda (nM)	Anticuerpo	Anticuerpo (nM)
GST-Bcl-2	Sonda del péptido F-Bak Acetil-GQVGRQLAIIIGDK(6-FAM)INR-NH ₂ (SEQ ID NO: 1)	1	100	Tb-anti-GST	1

6-FAM = 6-carboxifluoresceína.; Tb = terbio; GST = glutatión S-transferasa

40 Las muestras se mezclaron a continuación en un agitador durante 1 minuto y se incubaron durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Para cada ensayo, la sonda/anticuerpo y la proteína/sonda/anticuerpo se incluyeron en cada placa de ensayo como controles negativo y positivo, respectivamente. Se midió la fluorescencia en el Envision (Perkin Elmer) utilizando un filtro de excitación a 340/35 nm y filtros de emisión a 520/525 (péptido F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo anti-histidina marcado con Tb).

45 Las constantes de inhibición (K_i) para los compuestos de acuerdo con la invención se muestran en la TABLA 2 a continuación. Cuando LA K_i para un compuesto se representa como ">" (mayor que) un cierto valor numérico, se pretende significar que el valor de la afinidad de unión es mayor que los límites de detección del ensayo utilizado. Cuando la K_i para un compuesto se representa como "<" (menor que) un cierto valor numérico, se pretende significar que el valor de la afinidad de unión es menor que el límite de detección del ensayo utilizado.

TABLA 2. K_i (μM) de la unión de Bcl-2 mediante TR-FRET

Ejemplo Núm.	K_i (μM) Unión TR-FRET: Bcl-2
1*	<0,000010
2*	<0,000010
3*	<0,000010
4	<0,000010
5	<0,000010
<u>* compuestos de la invención</u>	

La constante de inhibición (K_i) es la constante de disociación de un complejo enzima-inhibidor o un complejo de proteína/molécula pequeña, en donde la molécula pequeña está inhibiendo la unión de una proteína a otra proteína. De modo que un gran valor de K_i indica una baja afinidad de unión y un pequeño valor de K_i indica una alta afinidad de unión.

Los datos de la TABLA 2 muestran las constantes de inhibición para la inhibición de una sonda de péptido Bak BH3 a la proteína Bcl-2 e indican que los compuestos de acuerdo con la invención tienen altas afinidades de unión para la proteína Bcl-2 anti-apoptótica. Por lo tanto, se espera que los compuestos tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades en la que se expresa la proteína Bcl-2 anti-apoptótica.

Análisis de viabilidad celular de RS4;11

La línea de leucemia linfoblástica aguda (ALL) celular RS4;11 se utilizó como línea celular humana primaria para evaluar la actividad celular de agentes selectivos de Bcl-2 in vitro y su eficacia in vivo. Estudios previos han demostrado mediante caracterización con BH3, un análisis mitocondrial que clasifica bloques en la vía apoptótica intrínseca, que las células RS4;11 eran altamente dependientes de BCL-2 para la supervivencia y sensibles al inhibidor ABT-737 miembro de familia Bcl-2 (Blood, 2008, Vol. 111, 2300-2309). La prevalencia de Bcl-2 en complejo con la proteína BH3 proapoptótica Bim en RS4;11 sugiere que estas células son "cebadas" o más susceptibles a la muerte celular por el antagonismo de la proteína antiapoptótica Bcl-2 de la cual dependen para su supervivencia.

Las células RS4;11 se cultivaron en RPMI-1640 con un suplemento de L-glutamina 2 mM, FBS al 10%, piruvato sódico 1 mM, HEPES 2 mM, penicilina/estreptomina al 1% de (Invitrogen), 4,5 g/L de glucosa y se mantuvieron a 37 C conteniendo CO_2 al 5%. Para someter a ensayo la actividad celular de los compuestos in vitro, las células se trataron a 50.000 células por pocillo en placas de microtitulación de 96 pocillos en presencia de suero humano al 10% durante 48 horas en una cámara humidificada con 5% de CO_2 . Los valores de citotoxicidad celular CE_{50} se evaluaron utilizando CellTiter Glo (Promega) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Los valores de CE_{50} se determinaron en forma de porcentaje de células viables después del tratamiento en comparación con las células de control no tratadas.

Tabla 3. Valores CE_{50} (μM) de RS4;11

Núm. de Ejemplo	CE_{50}
1*	0,31
2*	0,18
3*	0,041
4	>1
5	0,042
<u>* compuestos de la invención</u>	

La Tabla 3 muestra la utilidad de los compuestos que tienen la Fórmula I para inhibir funcionalmente las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas en un contexto celular. La línea celular RS4;11 de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) ha sido mostrado mediante caracterización con BH3, un ensayo mitocondrial que clasifica bloques en la vía apoptótica intrínseca, que es altamente dependiente de Bcl-2 para la supervivencia y es sensible inhibidor ABT-737 miembro de la familia Bcl-2 (Blood, 2008, Vol. 111, 2300-2309). La capacidad de los compuestos para destruir células RS4;11 es una medida directa de la capacidad de los compuestos para inhibir la función de las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas. Los compuestos de Fórmula I son muy eficaces para destruir células RS4;11 como se demuestra por los bajos valores de CE_{50} .

La forma neutra de compuestos es generalmente y considerablemente más permeable que la forma cargada (Chakrabarti, A.C.; Clark-Lewis, I.; Harrigan, P.R.; Cullis, P. R. *Biofísica Journal*. 1992,61, 228-234). Además, la presencia de un residuo cargado puede dar como resultado una tasa de permeabilidad de hasta 10^{10} veces más lenta que la observada para las especies neutras correspondientes (Ellens, H.; Eddy, E.P.; Lee, C.; Dougherty, P.; Lago, A.; Xiang, J.; Elliot, J.D.; Cheng, H.; Ohlstein, E.; Smit, P. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1997,23, 99-109). Los compuestos de esta invención contienen un grupo fosfato, que se espera que sea cargado negativamente a pH fisiológico, además de un radical acilsulfonamida, que también se espera que sea cargado negativamente a pH fisiológico. Por lo tanto, se espera que los compuestos de la invención, que contienen múltiples cargas negativas a pH fisiológico, no fueran capaces de penetrar la membrana celular de las células RS4;11 e inducir apoptosis, o muerte celular programada. Como se demuestra en la Tabla 3, los compuestos de esta invención son inesperadamente capaces de penetrar la membrana celular e inducir la muerte celular programada.

Determinación de la solubilidad

Los reactivos utilizados incluyen HCl 0,1 N, JT Baker Lot G08515; y fosfato 50 mM de pH 7,4, $\mu = 0,155$ w/NaCl, NB93214-089. Los Equipos/Aparatos utilizados incluyeron balance: Mettler Toledo, UMX2, LC805269; Pipeta Rainin: 1000 μ L RF09683 μ l, 200 μ L RF20783; baño de agua: Vankel, LC 954896, ajustado a 25°C y 25 rpm, Termómetro: TB085699; y baño de agua: Vankel, LC 127535, ajustado a 37°C y 25 rpm, Termómetro: TB096544).

Los ejemplos se sometieron a ensayo en medio acuoso a 25°C o 37°C. Una cantidad en exceso de fármaco a granel se pesó y se mezcló con un alícuota de los medios diana en un vial de vidrio transparente. El vial se cerró herméticamente con la tapa y se envolvió con papel de aluminio, y a continuación se volteó en un baño de agua 25°C o 37°C según fuera apropiado. Cuando se completó el equilibrado, las muestras se retiraron del baño de agua y se midieron los valores de pH finales. Las suspensiones fueron filtradas a través de filtros de jeringa Millex-LG de 4 mm, 0,2 μ m (membrana hidrófila de PTFE, Millipore, Lote N9JN70696). Cada filtro se utilizó solamente para una muestra y se descartaron las primeras tres gotas. El producto filtrado se analizó después de la dilución apropiada con el mismo disolvente que el usado para solución de partida. Se prepararon tres réplicas. La concentración de la muestra se calculó contra la curva de calibración para el compuesto.

30

Tabla 4. La solubilidad en agua a pH 7,4

Ejemplo	Solubilidad en agua (pH 7,4, μ g/mL)
1*	>1159
2*	>4820
3*	>10850
4	169
5	>6580
1M	<1
2B	<4
3E	<1
6	<1
7	<1
nd = no determinado	
* <u>compuestos de la invención</u>	

Los datos de la Tabla 4 muestra el aumento de la solubilidad en agua de los Ejemplos 1-5, sobre los compuestos de origen Ejemplos 1 M, 2B, 3E, 6, y 7. La importancia de la solubilidad sobre las formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata se puede encontrar en el U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) [online], Agosto de 2000 [retirado el 19 de Mayo de 2010]. Retirado de Internet:<URL:

40 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf>>.

Un informe sobre la influencia de la solubilidad sobre la biodisponibilidad oral de los fármacos se puede encontrar en WEI-QUIN Tong. Developability Assessment Supporting Drug Candidate Selection. Integrated Drug Product

Development Process, University of Utah [online], July 17-19, 2006 [retirado el 14 de Mayo de 2010]. Retirado de Internet:< URL:

<http://www.pharmacy.utah.edu/pharmaceutics/pdf/Developability.pdf>>.

5 Se espera que, debido a que los compuestos que tienen la Fórmula I se unen a Bcl-2, también tuvieran utilidad como aglutinantes de proteínas anti-apoptóticas que tienen una estrecha homología estructural con Bcl-2, tales como, por ejemplo, las proteínas Bcl-X_L, Bcl-w, MCL-1 y Bfl-1/A1 anti-apoptóticas.

10 La implicación de las proteínas Bcl-2 en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumores malignos linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de bazo, y similares se describe en el documento PCT US 2004/36770 de propiedad común, publicado como documento WO 2005/049593, y PCT US 2004/37911, publicado como documento WO 2005/024636.

15 La implicación de las proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias se describe en Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; y New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418.

20 La implicación de las proteínas Bcl-2 en la artritis se describe en la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos con el Núm. de Serie 60/988.479.

25 La implicación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo del trasplante de médula ósea se describe en la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos con el Núm. de Serie 11/941.196.

30 La expresión en exceso de las proteínas Bcl-2 se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico global o una combinación de los mismos en diversos tipos de cáncer y trastornos del sistema inmunitario. Los cánceres incluyen, pero no se limitan a, tipos hematológicos y tumores sólidos tales como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama (incluyendo cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno), carcinoma broncogénico, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistadenocarcinoma, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, carcinoma gástrico, cáncer testicular de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata sensible a hormonas, leiomiomasarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas), linfangioendoteliosarcoma, linfagiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluyendo linfoma de células B grandes difuso, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin y linfoma no Hodgkiniano), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y el útero, tumores malignos linfoides con origen en células T o en células B, leucemia, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma de células T periférico, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluyendo cáncer de próstata insensible a hormonas (refractario)), cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer testicular (incluyendo cáncer testicular de células germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilms y similares.

35 También se espera que los compuestos que tienen la Fórmula (I) inhibieran el crecimiento de células que expresan proteínas Bcl-2 derivadas de un cáncer o neoplasia pediátricos incluyendo rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico pediátrico de células grandes, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoide/rabdoide pediátrico atípico del sistema nervioso central, leucemia bifenotípica pediátrica aguda, linfoma pediátrico de Burkitt, cáncer pediátrico de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor anaplásico difuso pediátrico de Wilm, tumor de Wilm pediátrico de histología

favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, cánceres pediátricos de células pre-B (tales como leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rabdomyosarcoma pediátrico, y cánceres de células T pediátricos tales como el linfoma y el cáncer de piel y similares.

5 Los trastornos autoinmunitarios incluyen la enfermedad del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, y trombocitopenia, enfermedad inmunitaria aguda o crónica asociada con el trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, aterosclerosis, artritis (incluyendo la osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad ampollosa autoinmunitaria, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos infecciosos o parasitarios agudos y crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversa aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (aguda), complejo de demencia por SIDA, cirrosis alcohólica, lesión hepática inducida por el alcohol, hepatitis inducida por el alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjertos, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, degeneración de las células del cuerno anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, hipotiroidismo autoinmunitario atrofico, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria tipo-1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o lupoide), hipoglucemia autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria de la tiroides, linfoma de células B, rechazo de injerto de hueso, rechazo de trasplante de médula ósea (BMT), bronquiolitis obliterante, bloqueo de rama, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación a bypass cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelares, trastornos cerebelosos, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados a la quimioterapia, clamidia, coleosatis, alcoholismo crónico, hepatitis activa crónica, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmunitaria crónica asociada con trasplante de órganos, neumonía eosinofílica crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica por salicilato, inmunodeficiencia variada común (hipogammaglobulinemia variable común), conjuntivitis, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva a la prueba de Coombs, cardiopatía pulmonar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmunitaria criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados a la terapia con citoquinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, esclerodermia, afecciones dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada con polimiositis-dermatomiositis, diabetes, enfermedad diabética arteriosclerótica, diabetes mellitus, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía congestiva dilatada, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down en la mediana edad, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a fármacos, eczema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por el virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelosos, linfohistiocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad fibrótica pulmonar, sepsis fúngica, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmunitario goitroso (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto frente a anfitrión, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva, granulomas por microorganismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Graves, hemosiderosis asociada a enfermedad pulmonar, leucemia de células pilosas, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de trasplante de corazón, hemocromatosis, neoplasias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos del movimiento hipercinéticos, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos del movimiento hipocinéticos, evaluación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrásica, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus dependiente de insulina, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquemia-reperusión, accidente cerebrovascular isquémico, anemia perniciosa juvenil, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo de trasplante de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, enfermedad IgA lineal, lipidema, rechazo de trasplante de hígado, enfermedad

de Lyme, linfedema, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, malaria, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococcemia, vasculitis microscópica de los riñones, migraña, trastorno multisistémico mitocondrial, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con la enfermedad mixta del tejido conectivo, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Josef), encefalitis miálgica/Enfermedad de Royal Free, miastenia gravis, vasculitis microscópica de los riñones, Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodisplásico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos del miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofia muscular neurogénica I, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos arteriales oclusivos, rechazo del trasplante de órganos, orquitis/epididimitis, orquitis/ procedimientos de reversión de la vasectomía, organomegalia, artrosis, osteoporosis, insuficiencia ovárica, rechazo de trasplante de páncreas, enfermedades parasitarias, rechazo de trasplante de paratiroides, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveítis facogénica, neumonía por Pneumocystis carinii, neumonía, síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y síndrome de cambios en la piel), síndrome post perfusión, síndrome post-bomba, síndrome de cardiectomía post-IM, enfermedad intersticial pulmonar post-infecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, artropatía psoriásica, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, fibrosis por radiación, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Rainaud, enfermedad de Rainoud, enfermedad de Refsum, taquicardia de QRS estrecha regular, enfermedad de Reiter, enfermedad renal NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad intersticial pulmonar asociada a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, Demencia Senil de tipo cuerpos de Lewy, síndrome de sepsis, shock séptico, artropatías seronegativas, choque, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjögren, rechazo de aloinjertos de piel, síndrome de cambios en la piel, rechazo de trasplante de intestino delgado, autoinmunidad del esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, espondiloartropatía, deficiencia poliglandular de tipo I esporádica, deficiencia poliglandular de tipo II esporádica, enfermedad de Still, miositis estreptocócica, accidente cerebrovascular, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmía simpática, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada a lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, LLA de células T o FAB, enfermedad/arteritis de Takayasu, telangiectasia, enfermedades mediadas por Tipo Th2 y Tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, el síndrome de choque tóxico, trasplantes, trauma/hemorragia, hepatitis autoinmunitaria tipo 2 (hepatitis por anticuerpo anti-LKM), resistencia a la insulina tipo B con acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía con colitis ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, sepsis urinaria, urticaria, uveítis, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar difusa vasculítica, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, vitiligo, enfermedad hepática aguda, infecciones víricas y fúngicas, encefalitis virales/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a virus, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier órgano o tejido, artropatía asociada a yersinia y salmonella y similares.

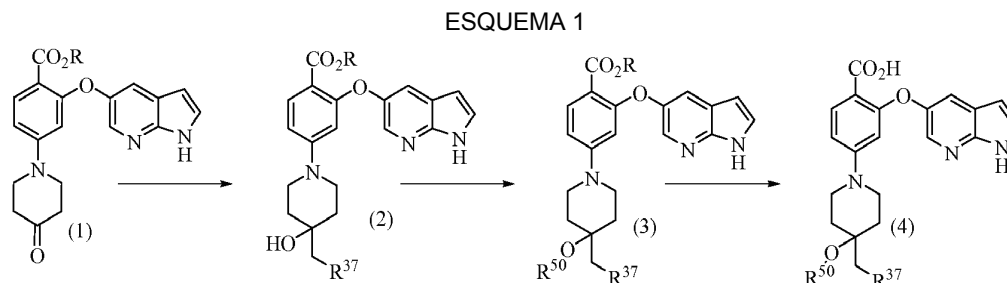
Esquemas y Experimentación

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; mezcla AD-β significa una mezcla de (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ y K₂SO₄; 9-BBN significa 9-borabicyclo(3,3,1)nonano; Boc significa terc-butoxicarbonilo; (DHQD)₂PHAL significa 1,4-ftalazinediil dietil éter de hidroquinidina; DBU significa 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformamida; DMPE significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC·HCl significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxicarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH₃ significa cianoborohidruro de trietilamonio metilpoliestireno macroporoso; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.

Los siguientes esquemas se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta descripción. Los compuestos de esta

descripción se pueden preparar mediante procedimientos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran en la presente memoria. Se desea que se entienda que el orden de los pasos en los procedimientos se puede variar, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción se pueden sustituir por las mencionados específicamente, y que los radicales vulnerables se pueden proteger y desproteger, según sea necesario.

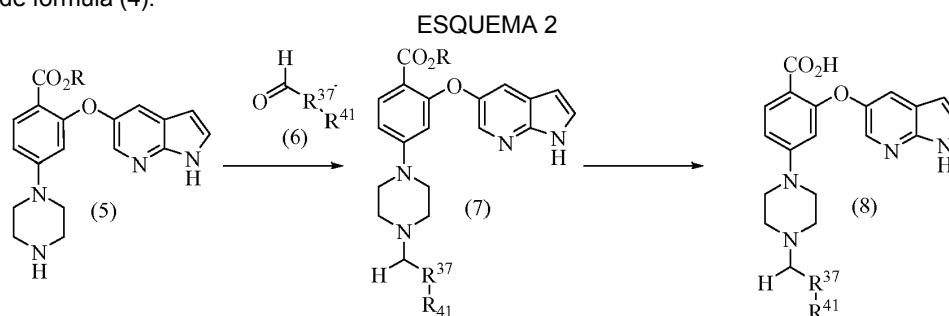
5



Los compuestos de Fórmula (4) se pueden preparar como se muestra en el Esquema 1, y se pueden utilizar como se describe en el Esquema 7 para preparar los compuestos de Fórmula (1), que son representativos de los compuestos de la presente invención. Los compuestos de Fórmula (1) en donde R es alquilo, se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (2) utilizando $R^{37}CH_2MgX^1$, en donde X^1 es un haluro, en un disolvente tal como, pero no limitado al éter o tetrahidrofurano. Los compuestos de Fórmula (3) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (2) utilizando una base fuerte tal como NaH y $R^{50}X^2$, en donde X^2 es un haluro y R^{50} se ha descrito en la presente memoria. Los compuestos de Fórmula (3), cuando se tratan con NaOH o LiOH acuosos, proporcionarán los compuestos de fórmula (4).

10

15

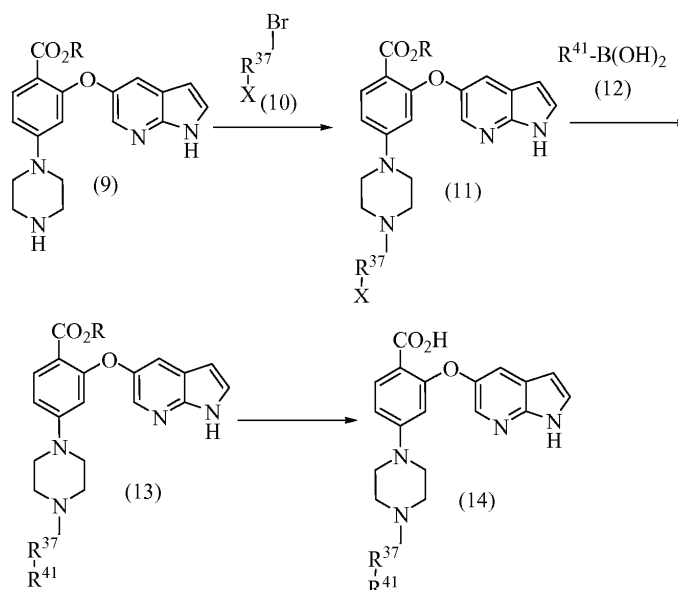


Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos de Fórmula (5) se pueden hacer reaccionar con LOS compuestos de Fórmula (6) y un agente reductor para proporcionar compuestos de Fórmula (7). Los ejemplos de los agentes reductores incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro soportado sobre polímero, y similares. La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como pero no limitado a, metanol, tetrahidrofurano, y diclorometano o mezclas de los mismos. Los compuestos de Fórmula (8) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (7) como se describe en el Esquema 1, y se pueden utilizar como se describe en el Esquema 7 para preparar los compuestos de Fórmula (1).

20

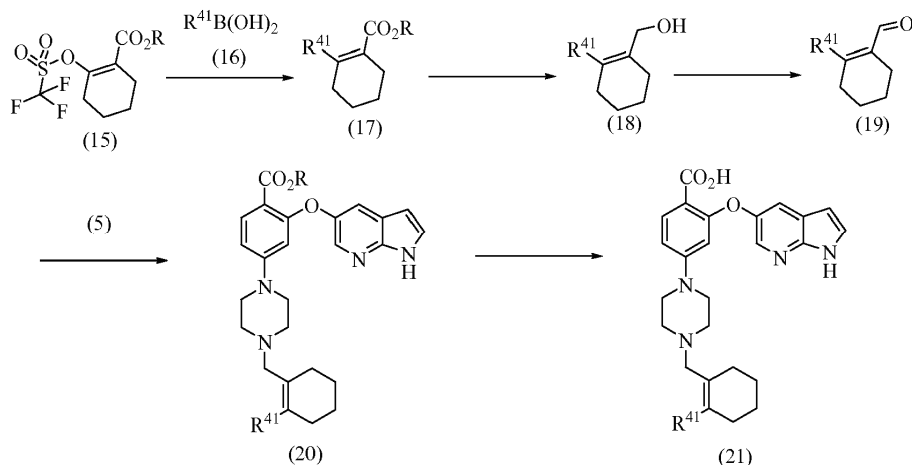
25

ESQUEMA 3



- Los compuestos de Fórmula (9), cuando se hacen reaccionar con un compuesto de Fórmula (10) en donde X es un haluro o triflato, y una base proporcionarán un compuesto de Fórmula (11). Las bases útiles en la reacción incluyen trietilamina, diisopropiletilamina y similares. Los compuestos de Fórmula (13), en donde R^{41} se ha descrito en la presente memoria para los sustituyentes en R^{37} , se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (11) y los compuestos de Fórmula (12) utilizando condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (14) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (13) como se describe en el Esquema 1, y se pueden utilizar como se describe en el Esquema 7 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

ESQUEMA 4

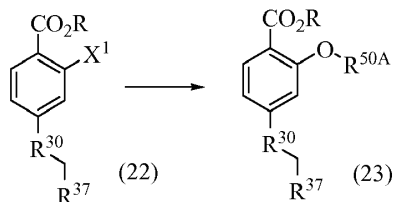


- Como se muestra en el Esquema 4, los compuestos de Fórmula (17) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (15) y los compuestos de Fórmula (16), en donde R es alquilo y R^{41} se ha descrito en la presente memoria, utilizando condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (17) pueden ser reducidos a compuestos de Fórmula (18) utilizando un agente reductor tal como $LiAlH_4$ en un disolvente tal como, pero no limitado a, éter dietílico o THF. Los compuestos de Fórmula (19) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (18) utilizando peryodinano de Dess-Martin o condiciones de oxidación de Swern conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (19) se pueden hacer reaccionar con un compuesto de Fórmula (5) y un agente reductor para proporcionar los compuestos de Fórmula (20). Los ejemplos de los agentes reductores incluyen borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, triacetoxiborohidruro de sodio, cianoborohidruro soportado sobre polímero, y similares. La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como

pero no limitado a, metanol, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano, y diclorometano o mezclas de los mismos. Los compuestos de Fórmula (21) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (20) como se describe en el Esquema 1, y se pueden utilizar como se describe en el Esquema 7 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

5

ESQUEMA 5



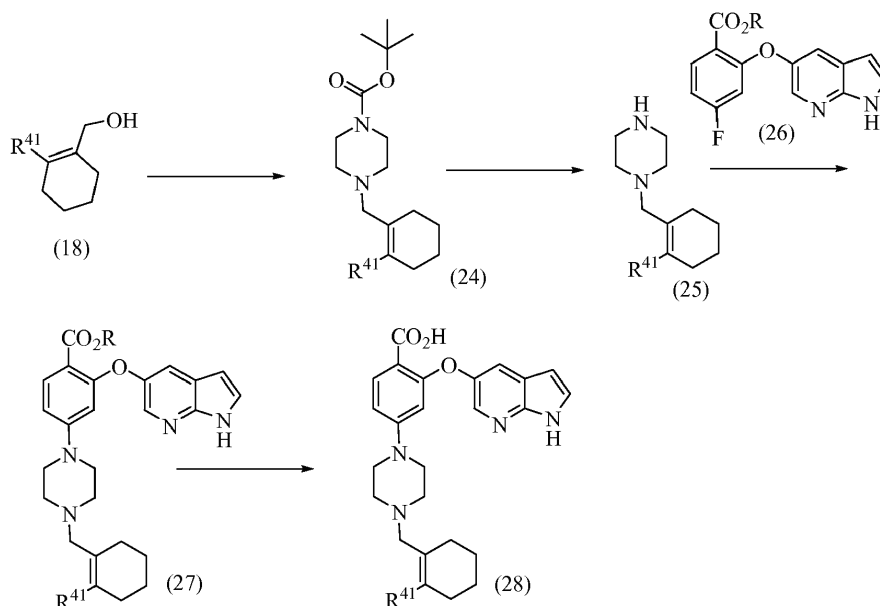
10

Como se muestra en el Esquema 5, los compuestos de Fórmula (22), en donde R es alquilo, se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (23) haciendo reaccionar los primeros, en donde X¹ es Cl, Br, I o CF₃SO₃⁻, y los compuestos de Fórmula R^{50A}-OH, en donde R^{50A} es 1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, y un catalizador, con o sin una primera base. Los ejemplos de los catalizadores incluyen complejo de trifluorometanosulfonato de cobre(I) y tolueno, PdCl₂, Pd(OAc)₂ y Pd₂(Dba)₃. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, y mezclas de los mismos.

15

Los compuestos de Fórmula (22) también se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (23) haciendo reaccionar los primeros, cuando X¹ es Cl, F o NO₂, y los compuestos de Fórmula R^{50A}-OH con una primera base. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, y mezclas de los mismos.

ESQUEMA 6

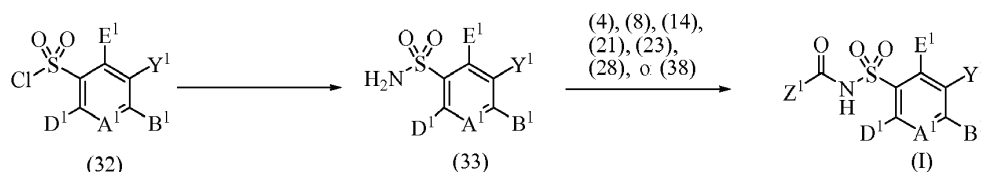


20

Los compuestos de Fórmula (18) se pueden hacer reaccionar con cloruro de mesilo y una base tal como, pero no limitada a trietilamina, seguido de N-t-butoxicarbonilpiperazina, para proporcionar los compuestos de Fórmula (24). Los compuestos de Fórmula (25) se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos de Fórmula (24) con trietilsilano y ácido trifluoroacético. Los compuestos de Fórmula (25) se pueden hacer reaccionar con los compuestos de Fórmula (26) y HK₂PO₄ para proporcionar compuestos de Fórmula (27) en un disolvente tal como, pero no limitado a dimetilsulfóxido. Los compuestos de Fórmula (28) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (27) como se describe en el Esquema 1, y se pueden utilizar como se describe en el Esquema 7 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

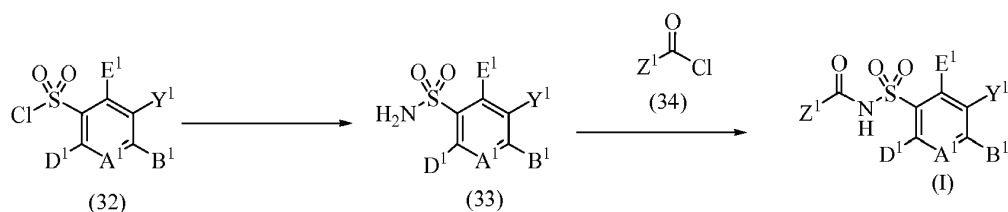
30

ESQUEMA 7



Como se muestra en el Esquema 7, los compuestos de Fórmula (32), que se pueden preparar como se describe en la presente memoria, se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (33) haciendo reaccionar los primeros con amoníaco. Los compuestos de Fórmula (33) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar los primeros y los compuestos de Fórmula (4), (8), (14), (21), (23), (28), o (38) y un agente de acoplamiento, con o sin una primera base. Los ejemplos de los agentes de acoplamiento incluyen hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosonio. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina, y mezclas de las mismas.

ESQUEMA 8

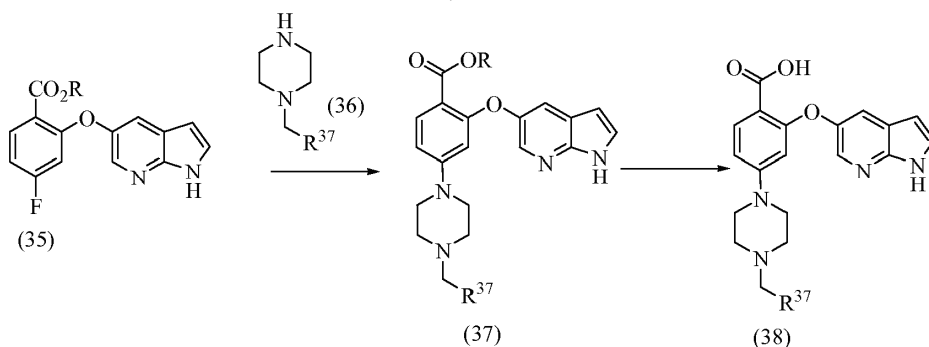


10

Los compuestos de Fórmula (33), preparados como se describe en el Esquema 7, también se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar los primeros y los compuestos de Fórmula (34) y una primera base. Los ejemplos de las primeras bases incluyen, pero no están limitadas a hidruro de sodio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina, y mezclas de las mismas.

15

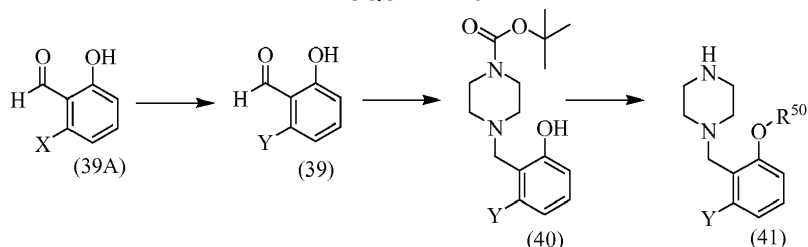
ESQUEMA 9



Como se muestra en el Esquema 9, los compuestos de Fórmula (35), en donde L es O, se pueden hacer reaccionar con los compuestos de Fórmula (36), para proporcionar los compuestos de Fórmula (37). La reacción se realiza típicamente a temperaturas elevadas en un disolvente tal como, pero no limitado a dimetilsulfóxido, y puede requerir el uso de una base tal como pero no limitada a fosfato de potasio, carbonato de potasio, y similares. Los compuestos de Fórmula (38) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (37) como se describe en el Esquema 1, y se pueden utilizar como se describe en el Esquema 7 para preparar los compuestos de Fórmula (I).

25

ESQUEMA 10

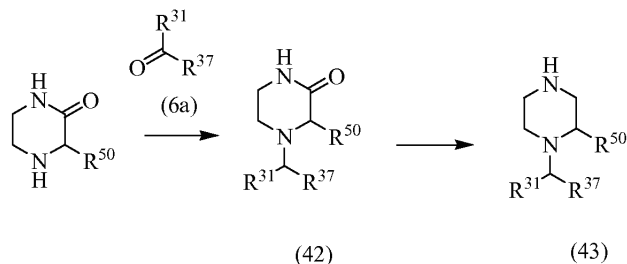


Los compuestos de Fórmula (39), en donde Y se ha descrito en la presente memoria para los sustituyentes en R³⁷, se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (39A) en donde X es un haluro o triflato, e Y-B(OH)₂ utilizando condiciones de acoplamiento de Suzuki conocidas por los expertos en la técnica y fácilmente disponibles en la bibliografía. Los compuestos de Fórmula (39) se pueden hacer reaccionar con piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio para proporcionar los compuestos de Fórmula (40). La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como pero no limitado a cloruro de metileno. Los compuestos de Fórmula (41) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (40) haciendo reaccionar los últimos con R⁵⁰X, en donde X es un haluro, y NaH en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, y a continuación, la sustancia resultante se puede tratar con trietilsilano y ácido trifluoroacético en diclorometano. Los

35

compuestos de Fórmula (41) se pueden utilizar como se describe en el Esquema 9, en donde CH_2R^{37} se muestra en la Fórmula (41).

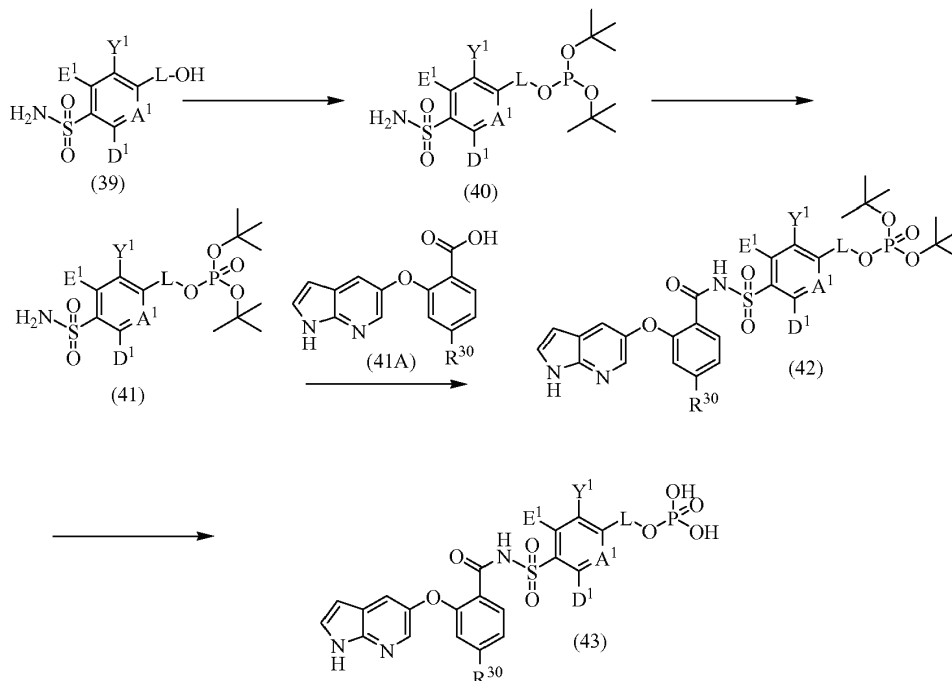
ESQUEMA 11



5 Como se muestra en el Esquema 11, las piperazin-2-onas sustituidas en donde R^{50} es alquilo, se puede hacer reaccionar con los compuestos de Fórmula (6a) y un agente reductor tal como triacetoxiborohidruro de sodio en diclorometano, para proporcionar los compuestos de Fórmula (42). Los compuestos de Fórmula (42) se pueden reducir a los compuestos de Fórmula (43) utilizando un agente reductor tal como, pero no limitado a, hidruro de litio y aluminio en un disolvente tal como, pero no limitado a tetrahidrofurano. Los compuestos de Fórmula (43) se pueden utilizar como se describe en el Esquema 9, en donde CH_2R^{37} se muestra en la Fórmula (43).

10

ESQUEMA 12

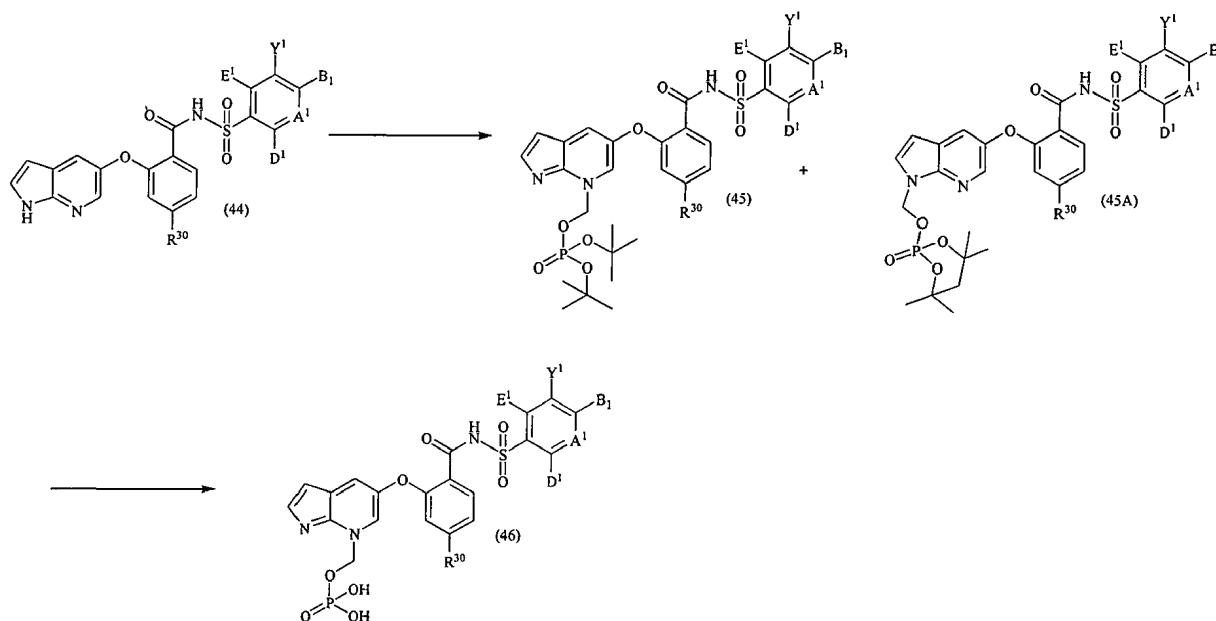


15 Los compuestos de Fórmula (43), que son representativos de los compuestos de Fórmula (I), pueden prepararse como se muestra en el Esquema 12. Los compuestos de Fórmula (39), en donde L es R^1 , OR^1 , o NHR^1 ; y A^1 , E^1 , Y^1 , y D^1 se han descrito en la presente memoria, se pueden hacer reaccionar con di-terc-butil diisopropilfosforamidita y tetrazol para proporcionar los compuestos de Fórmula (40). La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como pero no limitado a, tetrahidrofurano, a una temperatura baja antes de templar a temperatura ambiente. Se puede añadir directamente a la mezcla de reacción peróxido de hidrógeno para proporcionar los compuestos de Fórmula (41). La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente. Los compuestos de Fórmula (41) se pueden acoplar a los compuestos de Fórmula (41A), en donde R^{30} se ha descrito en la presente memoria, utilizando condiciones de acoplamiento conocidos por los expertos en la técnica y ampliamente disponibles en la bibliografía para proporcionar los compuestos de Fórmula (42). Los compuestos de Fórmula (42) se pueden hacer reaccionar con un ácido, tal como, pero no limitado a ácido trifluoroacético, para proporcionar los compuestos de Fórmula (43), que son representativos de los compuestos de esta invención. La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como pero no limitado a diclorometano.

20

25

ESQUEMA 13



5 Los compuestos de Fórmula (46), que son representativos de los compuestos de Fórmula (III), pueden prepararse como se muestra en el Esquema 13. Los compuestos de Fórmula (44), en donde A¹, B¹, E¹, Y¹, D¹ y R³⁰ se han descrito en la presente memoria, se pueden tratar con clorometil fosfato de di-terc-butilo en presencia de una base tal como pero no limitada a *N,N*-diisopropiletilamina, para proporcionar los compuestos de Fórmula (45) y de Fórmula (45A). La reacción se realiza típicamente a temperaturas elevadas, opcionalmente utilizando un horno de microondas, en un disolvente tal como, pero no limitado a diclorometano. Los compuestos de Fórmula (45) se pueden hacer reaccionar con un ácido, tal como, pero no limitado a ácido trifluoroacético, para proporcionar los compuestos de Fórmula (46), que son representativos de los compuestos de esta invención. La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como pero no limitado a diclorometano.

15 Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta descripción. Los compuestos ilustrados se nombraron utilizando ACD/ChemSketch versión 12.01 (13 de mayo de 2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), o ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Los Intermedios se nombraron utilizando ChemDraw® Ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Los compuestos de los Ejemplos 1-3 son compuestos de la invención. Los Ejemplos 4-7 se presentan con fines comparativos.

20

Ejemplo 1

25 dihidrogenofosfato de {5-[5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[4-[[[(trans-4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonyl]carbamoil]fenoxi]-7H-pirrolo[2,3-b]piridin-7-il]metilo

Ejemplo 1A

4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

30 A una suspensión de NaH (previamente lavado con 17 g de hexano) en diclorometano (700 mL) se le añadió 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona (38,5 g) gota a gota a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió anhídrido trifluoroacético (40 mL). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

35

Ejemplo 1B

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

40 El Ejemplo 1A (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 mL) se calentaron a 70°C durante 24 horas. La mezcla se concentró. Se añadió éter (4x 200 mL) y la mezcla se filtró. La solución de éter combinada se concentró para proporcionar el producto.

Ejemplo 1C

(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

5 A una mezcla de LiBH_4 (13 g), el Ejemplo 1B (53,8 g) y éter (400 mL), se le añadió metanol (25 mL) lentamente mediante una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se sofocó con HCl 1 N enfriando con hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 100 mL). Los extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 0-30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

10

Ejemplo 1D

4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (7,5 mL) mediante una jeringa al Ejemplo 1C (29,3 g) y trietilamina (30 mL) en CH_2Cl_2 (500 mL) a 0°C , y la mezcla se agitó durante 1 minuto. se añadió N-t-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión se lavó con salmuera, se secó, (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 10-20% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

20

Ejemplo 1E

1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

25 El Ejemplo 1D (200 mg) y trietilsilano (1 mL) se agitaron en diclorometano (15 mL) y ácido trifluoroacético (15 mL) durante 1 hora. La mezcla se concentró, se recogió en acetato de etilo, se lavó dos veces con NaH_2PO_4 acuoso y salmuera, y se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1F

30

5-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

35 A una mezcla de 5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (15,4 g) en tetrahidrofurano (250 mL) se le añadió hexametildisilazida de litio 1M en tetrahidrofurano (86 mL), y después de 10 minutos, se añadió triisopropilclorosilano (18,2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se diluyó con éter, y la solución resultante se lavó dos veces con agua. Los extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1G

1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ol

45 A una mezcla de Ejemplo 1F (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 mL) a -78°C se le añadió BuLi 2,5 M (30,3 mL). Después de 2 minutos, se añadió borato de trimetilo (11,5 mL), y la mezcla se dejó calentando a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto en bruto se recogió en tetrahidrofurano (200 mL) a 0°C , y se añadió NaOH 1 M (69 mL), seguido de H_2O_2 al 30% (80,43 mL), y la solución se agitó durante 1 hora. Se añadió $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 g), y el pH se ajustó a 4-5 con HCl concentrado y NaH_2PO_4 sólido. La solución se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 5-25% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

50

Ejemplo 1H

55

2-(1H-pirrol [2,3-b] piridin-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

60 Una mezcla de Ejemplo 1G (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g), y K_3PO_4 (90,32 g) en diglima (40 mL) a 115°C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (600 mL), y se lavó dos veces con agua, y salmuera, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 2-50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1I

2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Una mezcla de Ejemplo 1H (1,55 g), el Ejemplo 1E (2,42 g), y HK_2PO_4 (10,42 g) en dimetilsulfóxido (20 mL) a 135°C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (400 mL), y se lavó tres veces con NaOH acuoso 1 M, y salmuera, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 10-50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 1J

ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El Ejemplo 1I (200 mg) en dioxano (10 mL) y NaOH 1 M (6 mL) a 50°C, se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se añadió una solución acuosa de NaH_2PO_4 , y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, y se concentraron para proporcionar el producto del título.

Ejemplo 1K

(4-metoxiciclohexil)metanamina

La (4-metoxifenil) metanamina (1,0 g) en etanol (10 mL) se trató con $\text{Rh-Al}_2\text{O}_3$ al 5% (990,8 mg, 0,048 mmoles) en H_2 atmósfera (35,16 kg/cm^2) a 50°C durante 16 horas. Se añadió $\text{Rh-Al}_2\text{O}_3$ al 5% adicional (0,4 g). La mezcla resultante se agitó bajo atmósfera de H_2 (35,16 kg/cm^2) a 60°C durante 2 horas. La sustancia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró para proporcionar una mezcla de producto *cis* y *trans* en forma de un aceite, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 1L

La *trans*-4-((4-metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida 4-Fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,098 g) y el Ejemplo 1K (1 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con *N,N*-diisopropiletilamina (0,871 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 40-55% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua durante 25 minutos.

Ejemplo 1M

Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Una mezcla del Ejemplo 1L (35 mg), Ejemplo 1J (53 mg), 4-dimetilaminopiridina (46 mg) e hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (21,5 mg) en diclorometano se agitó durante la noche y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 40% - 70% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1% durante 40 minutos. Las fracciones deseadas se concentraron para eliminar el acetonitrilo, se neutralizaron con NaHCO_3 y se extrajeron con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se concentró y se secó para proporcionar el compuesto del título. RMN ^1H (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,69 (s, 1 H), 11,37 (s, 1 H), 8,52-8,62 (m, 2 H), 8,04 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,47-7,55 (m, 3 H), 7,34 (d, 2 H), 7,2 a 7,9 (m, 3 H), 6,68 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 3,21 a 3,27 (m, 5 H), 3,2 - 3,12 (m, 5 H), 2,75 (s, 2 H), 2,20 (s, 4 H), 2,14 (s, 2 H), 1,93-2,04 (m, 4 H), 1,79 (d, 2 H), 1,55-1,65 (m, 1 H), 1,38 (t, 2 H), 0,97-1,12 (m, 4 H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 1N

dihidrogenofosfato de {5-[5-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-[[4-[[4-(*trans*-4-metoxiciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]carbamoil]fenoxi]-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il]metilo

A una solución del Ejemplo 1M (1,2 g) en acetonitrilo (20 mL) se le añadió clorometilfosfato de di-*terc*-butilo (1,1 g) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,2 mL). La mezcla se calentó en un sintetizador de microondas Biotage a 80°C durante 1,5 horas y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (5 mL), se trató con ácido trifluoroacético (5 mL) durante 1 hora y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, y se eluyó con acetonitrilo al 40% - 65% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1% para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,73 (d, 1 H), 8,60 (t, 1 H), 8,53 (d, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,81 (dd, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,40 (d, 2 H), 7,15 (d, 1 H), 7,09 (d, 2 H), 6,85 (d, 1 H), 6,79 (dd, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 6,25 (d, 2 H), 3,28 (m, 4 H), 3,22 (s, 3 H), 3,03 (m, 3 H), 2,25 (m, 3 H), 2,01 (m, 5 H), 1,78 (m, 3 H), 1,61 (m, 2 H), 1,46 (m, 4 H), 1,03 (m, 6 H), 0,95 (s, 6 H).

Ejemplo 2

dihidrogenofosfato de (5-{5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoil}fenoxi)-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo

Ejemplo 2A

5 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

Una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (2,18 g), 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina (1,14 g) y trietilamina (1 g) en tetrahidrofurano (30 mL) se agitó durante la noche, se neutralizó con HCl concentrado y se concentró. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se recogieron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 2B

15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

El Ejemplo 1J (3,39 g), el Ejemplo 2A (1,87 g), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (2,39 g), y 4-dimetilaminopiridina (1,09 g) se agitaron en CH₂Cl₂ (40 mL) durante 24 horas. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 25-100% en hexanos, a continuación, metanol al 10% en acetato de etilo con ácido acético al 1% para proporcionar el producto en forma de un sólido de color blanco. RMN H¹ (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) 11,65 (s ancho, 1H), 8,55 (s ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 2C

30 dihidrogenofosfato de (5-{5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoil}fenoxi)-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1N sustituyendo el Ejemplo 1M por el Ejemplo 2B. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 8,72 (d, 1 H), 8,61 (t, 1 H), 8,53 (t, 1 H), 8,46 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,82 (dd, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,39 (d, 2 H), 7,19 (d, 1 H), 7,09 (d, 2 H), 6,84 (d, 1 H), 6,79 (dd, 1 H), 6,46 (d, 1 H), 6,25 (d, 2 H), 3,85 (m, 6 H), 3,29 (m, 8 H), 2,23 (m, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 1,89 (m, 2 H), 1,62 (m, 3 H), 1,46 (t, 2 H), 1,27 (m, 3 H), 0,95 (s, 6 H).

Ejemplo 3

40 dihidrogenofosfato de (5-{5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]carbamoil}fenoxi)-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo

Ejemplo 3A

45 1,6-dioxaespiro[2.5]octano-2-carbonitrilo

Una mezcla de tetrahidropiran-4-ona (10 mL) y cloroacetnitrilo (6,4 mL) en terc-butanol (10 mL) se agitó durante 10 minutos. A esta solución se le añadió una solución de terc-butóxido potásico (12,11 g) en 200 mL de terc-butanol a temperatura ambiente durante 40 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas, se diluyó con agua y se sofocó lentamente con HCl 1 N acuoso. El disolvente se eliminó parcialmente mediante evaporación rotativa. A continuación, se extrajo con éter (5 x 200 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el producto filtrado se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con acetato de etilo:hexanos 3:7 a 1:1 para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 3B

55 2-(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)-2-hidroxiacetnitrilo

El Ejemplo 3A (11,5 g) en diclorometano (40 mL) en una botella de polipropileno se trató con fluoruro de hidrógeno-piridina al 70% (10,4 mL) gota a gota a 0°C. Se dejó que la solución se calentara a temperatura ambiente durante 3 horas, y se agitó durante otras 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado. Se utilizó NaHCO₃ sólido adicional con cuidado hasta que cesó el burbujeo. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces (150 mL cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl al 5% (50 mL cada vez, dos veces), salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado que se usó directamente en la siguiente etapa.

Ejemplo 3C

(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol

- 5 El Ejemplo 3B (11,7 g, 74 mmoles) en 2-propanol (150 mL) y agua (37,5 mL) se enfrió a 0°C. A esta solución se le añadió NaBH₄ (40,20 g, 111 mmoles). La solución se agitó y se dejó que se calentara hasta temperatura ambiente durante 3 horas. Se sofocó con acetona, y se agitó durante 1 hora adicional. El líquido claro se separó del sólido por decantación. Se utilizó acetato de etilo adicional (2 x 100 mL) para lavar el sólido, y la mezcla se decantó. Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo:hexanos 1:1 para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 3D

4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 15 El Ejemplo 3C (2,0 g) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (2,84 g) en tetrahidrofurano (30 mL) se trató con NaH al 60% (1,377 g) durante la noche. La mezcla se vertió en agua, se neutralizó con HCl 10%, y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con una mezcla de acetato de etilo y hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 3E

- 25 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1M sustituyendo el Ejemplo 1L por el Ejemplo 3D. RMN H¹ (dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,64 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,00-8,01 (m, 2H), 7,39-7,57 (m, 4H), 7,33 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 9, 1,98 Hz, 1H), 6,37-6,38 (m, 1H), 6,19 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 20,75 Hz, 2H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,07 (ancho, 4H), 2,80 (ancho, 2H), 2,25 (ancho, 4H), 2,13 (ancho, 2H), 1,81-1,94 (m, 6H), 1,38 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 3F

- 35 dihidrogenofosfato de (5-(5-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-([4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)carbamoil]fenoxi)-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo

- 40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1N sustituyendo el Ejemplo 1M por el Ejemplo 3E. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,72 (d, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 8,09 (dd, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,40 (d, 2 H), 7,09 (d, 2 H), 6,84 (d, 1 H), 6,80 (dd, 1 H), 6,49 (d, 1 H), 6,25 (d, 2 H), 4,42 (d, 3 H), 3,79 (m, 6 H), 2,21 (m, 3 H), 2,03 (s, 3 H), 1,85 (m, 6 H), 1,46 (t, 2 H), 0,95 (s, 6 H).

Ejemplo 4

- 45 dihidrogenofosfato de 3-([4-([4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil)amino)-2,2-dimetilpropilo

Ejemplo 4A

- 50 4-(3-hidroxi-2,2-dimetilpropilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 2A utilizando 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol en lugar de (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina.

- 55 Ejemplo 4B

fosfato de di-terc-butil-2,2-dimetil-3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)propilo

- 60 A una solución del Ejemplo 4A (540 mg) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió di-terc-butil diisopropilfosforamidita (0,84 mL) y 1H-tetrazol 0,45 M (7,91 mL) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se enfrió a 0°C. Se añadió peróxido de hidrógeno al 30% (0,82 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua con hielo y bisulfito de sodio (1,1 g). La mezcla resultante se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua exhaustivamente hasta que la capa acuosa pasó a tener un pH neutro. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida,

eluyendo con acetato de etilo al 0 - 66% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 4C

5 di-terc-butilfosfato de 3-(4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)-2,2-dimetilpropilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1M utilizando el Ejemplo 4B en lugar del Ejemplo 1L.

10

Ejemplo 4D

15 dihidrogenofosfato de 3-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil)amino]-2,2-dimetilpropilo

15

El Ejemplo 4C (250 mg) en diclorometano (25 mL) a 0°C se trató con ácido trifluoroacético (4 mL). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró. El residuo se disolvió en acetonitrilo y se añadió NaHCO₃ saturado hasta pH 9, seguido de la adición de Na₂CO₃ saturado (0,5 mL). La mezcla se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC, y se eluyó con metanol al 30% - 70% en agua para proporcionar el compuesto del título. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,41 (s, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H), 7,25-7,42 (m, 4 H), 6,89-7,09 (m, 4 H), 6,64 (s, 1 H), 6,29 (d, 1 H), 6,08 (d, 1 H), 2,91-3,12 (m, 6 H), 2,68-2,79 (m, 2 H), 2,06 - 2,26 (m, 6 H), 1,88 - 1,99 (m, 2 H), 1,37 (s, 2 H), 0,67 - 0,98 (m, 12 H).

20

Ejemplo 5

25

dihidrogenofosfato de trans-4-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenoxi)metil]ciclohexilo

Ejemplo 5A

30

Trans-4-(4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 3D mediante la sustitución Ejemplo 3C por trans-(4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metanol (preparado de acuerdo con los procedimientos del documento WO 2008/124878).

35

Ejemplo 5B

4-((trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

40

Una solución del Ejemplo 5A (630 mg) en metanol (5 mL) y diclorometano (5 mL) se trató con HCl concentrado (1,5 mL) durante 1 hora y la mezcla se concentró. El residuo se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 5C

45

trans-4-((4-sulfamoilfenoxi-2-nitro)metil)ciclohexilfosfato de di-terc-butilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 4B utilizando el Ejemplo 5B en lugar de 4A Ejemplo.

50

Ejemplo 5D

di-terc-butilfosfato de trans-4-((4-(N-(2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenoxi)metil]ciclohexilo

55

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1M utilizando el Ejemplo 5C en lugar del Ejemplo 1L.

Ejemplo 5E

60 dihidrogenofosfato de trans-4-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenoxi)metil]ciclohexilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 4D utilizando el Ejemplo 5D en lugar del Ejemplo 4C. RMN H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,61 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,65-7,80 (m, 1 H), 7,59 (d, 1 H),

7,20-7,41 (m, 4 H), 6,97-7,08 (m, 3 H), 6,49-6,66 (m, 1 H), 6,21 - 6,30 (m, 2 H), 3,73-3,97 (m, 2 H), 2,98 (s, 4 H), 2,69 (d, 2 H), 2,14 (s, 7 H), 1,94 (s, 2 H), 1,57-1,81 (m, 3 H), 1,37 (s, 2 H), 1,11 (d, 4 H), 0,91 (s, 6 H).

Ejemplo 6

5

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(3-hidroxi-2,2-dimetilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

10

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1M utilizando el Ejemplo 4A en lugar del Ejemplo 1L. RMN H^1 (500 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,68 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,96 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,10 (t, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (d, 12H).

Ejemplo 7

15

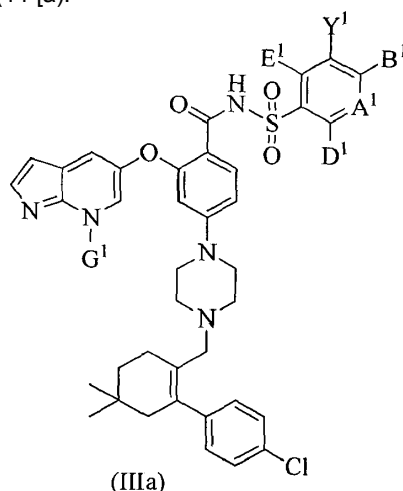
Trans-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-hidroxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

20

El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1M utilizando el Ejemplo 5B en lugar del Ejemplo 1L. RMN H^1 (400 MHz, dimetilsulfóxido- d_6) δ 11,69 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,95-8,08 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,1 - 7,7 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,05-2,39 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,46-1,93 (m, 5H), 1,39 (t, 2H), 0,98-1,29 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (11 [a]):



- 5 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo en donde
- A^1 es $C(A^2)$;
 A^2 es H;
 B^1 es OR^1 , o NHR^1 , en donde R^1 es alquilo C_1-C_{10} sustituido con R^{10} ;
 D^1 es H;
 E^1 es H;
 Y^1 es NO_2 ;
 G^1 es alquilo sustituido con $OP(O)(OH)(OH)$;
 R^{10} es cicloalquilo C_3-C_{10} que tiene uno o dos radicales CH_2 no reemplazada o reemplazado por O; en donde el radical representado por R^{10} no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^{50} , O^{50} , F, Cl, Br y I; y R^{50} es alquilo C_1-C_{10} .
- 20 2. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- dihidrogenofosfato de (5-{5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(3-nitro-4-
 25 [(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl]carbamoil}fenoxi)-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo;
 dihidrogenofosfato de {5-[5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(4-[(trans-4-
 metoxiciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]carbamoil}fenoxi]-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo; y
 dihidrogenofosfato de (5-{5-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(4-[(4-
 fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl]carbamoil}fenoxi)-7H-pirrol[2,3-b]piridin-7-il)metilo.
- 30 3. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o la reivindicación 2.
4. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso en el
 35 tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, un tumor maligno linfóide con origen en células T o en células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo o en un paciente, mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.