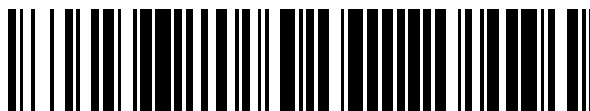


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 593 427**

51 Int. Cl.:

C07C 311/51	(2006.01)	C07D 285/125	(2006.01)
C07D 207/36	(2006.01)	C07D 295/26	(2006.01)
C07D 211/96	(2006.01)	A61K 31/18	(2006.01)
C07D 231/18	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 261/10	(2006.01)		
C07D 275/03	(2006.01)		
C07D 277/36	(2006.01)		
C07D 333/34	(2006.01)		
C07D 285/135	(2006.01)		
C07D 295/155	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2010 PCT/US2010/021245**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.07.2010 WO10083442**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2010 E 10701283 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.06.2016 EP 2387559**

54 Título: **Agentes inductores de la apoptosis para el tratamiento del cáncer y de enfermedades inmunes y autoinmunes**

30 Prioridad:

19.01.2009 US 145611 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.12.2016

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KUNZER, AARON, R.;
ELMORE, STEVEN, W.;
HEXAMER, LAURA;
PARK, CHEOL-MIN;
SOUERS, ANDREW, J.;
SULLIVAN, GERARD, M.;
WANG, GARY, T.;
WANG, XILU y
WENDT, MICHAEL, D.**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 593 427 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 la apoptosis para el tratamiento del cáncer y de enfermedades inmunes y autoinmunes**

5

Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, composiciones que contienen los compuestos, y los compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de enfermedades en las que se expresan proteínas anti-apoptóticas Bcl-2.

10

Antecedentes de la invención

Las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 se asocian con una serie de enfermedades. Por tanto, existe una necesidad vigente en las técnicas terapéuticas de compuestos que inhiben la actividad de las proteínas anti-apoptóticas Bcl-2.

15

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 de sus combinaciones en diversos tipos de cáncer y trastornos del sistema inmunitario.

20

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, neoplasias malignas 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, cáncer de bazo, y similares se describe en los documentos PCT US 2004/36770, publicado como WO 2005/049593 y PCT US 2004/37911, publicado como WO 2005/049594 de propiedad común.

25

La implicación de proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunes y autoinmunes se describe en Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal de 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 Estados Unidos de propiedad común con el Núm. de Serie 60/988,479. La implicación de proteínas Bcl-2 en el rechazo del trasplante de médula ósea se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos de propiedad común con el Núm. de Serie 11/941,196, publicada como US 2008/0182845.

30

35

Se muestran algunos inhibidores de los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas para reducir el número de plaquetas en mamíferos. Véase el documento US 2008/0076779 A1. La eficacia de algunos inhibidores de los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 en líneas celulares de linfoma folicular humano y modelo de linfoma de xenoinjerto murino es descrita por Bruncko et al., en J. Med. Chem., 2007, 50, 641-662. Además, la participación de un inhibidor de los miembros de la familia de proteínas Bcl-2 (ABT-737) en la represión de tumores es descrita por Park et al., en J. Med. Chem. 2008? 51(21), 6902 hasta 6915.

40

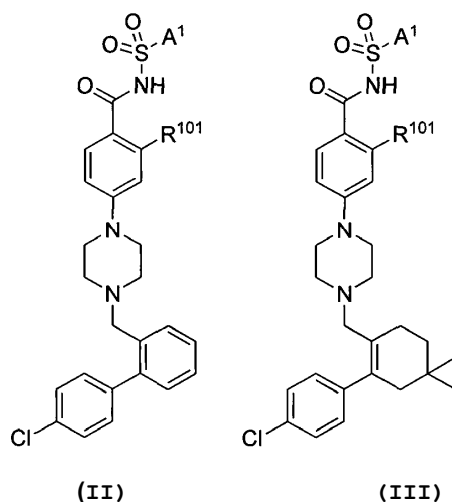
Compendio de la invención

45

El alcance de la presente invención, así como diversas realizaciones de la invención son definidos por las reivindicaciones adjuntas.

La realización principal de esta invención, por lo tanto, se refiere a compuestos que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, los compuestos que tienen la fórmula II o la fórmula III

50



5

o una de sus sales terapéuticamente aceptables,
en donde

10

A¹ es furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, benzotien-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, o imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo;

15

en donde A¹ no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(N)C(O)R¹, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHS(O)R¹, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, (O), NH₂, NO₂, N₃, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CN, CH₃, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A} seleccionados independientemente;

20

R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;

R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;

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

25

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

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;

30

R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁶, R⁷, OR⁷, SR⁷, S(O)R⁷, SO₂R⁷, NHR⁷, N(R⁷)₂, C(O)R⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(O)R⁷, NHSO₂R⁷, NHC(O)OR⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷, S₇N(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)NHR⁷, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

35

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;

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;

40

R⁹ es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo 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;

45

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, SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹², NHC(O)OR¹², NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NHSO₂R¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NHR¹², SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃,_OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃,

- OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 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, que 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;
 R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo:
 en donde el radical representado por R¹⁰¹ consiste en los sustituyentes H, R⁴¹, OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹, SO₂R⁴¹, C(O)R⁴¹, C(O)OR⁴¹, OC(O)R⁴¹, OC(O)OR⁴¹, NH₂, NH⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)R⁴¹, NR⁴¹C(O)R⁴¹, NHS(O)₂R⁴¹, NR⁴¹S(O)₂R⁴¹, NHC(O)OR⁴¹, NR⁴¹C(O)OR⁴¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁴¹, NHC(O)N(R⁴¹)₂, NR⁴¹C(O)NHR⁴¹, NR⁴¹C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴¹, C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁴¹, C(O)NHSO₂R⁴¹, C(O)NR⁴¹SO₂R⁴¹, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴¹, SO₂N(R⁴¹)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁴¹, C(N)N(R⁴¹)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₃CF₃, F, Cl, Br o I:
 R⁴¹ es R⁴², 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, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, 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, SR⁴⁶, S(O)R⁴⁶, SO₂R⁴⁶, C(O)R⁴⁶, C(O)OR⁴⁶, OC(O)R⁴⁶, OC(O)OR⁴⁶, NH₂, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, NHC(O)R⁴⁶, NR⁴⁶C(O)R⁴⁶, NHS(O)₂R⁴⁶, NR⁴⁶S(O)₂R⁴⁶, NHC(O)OR⁴⁶, NR⁴⁶C(O)OR⁴⁶, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁴⁶, NHC(O)N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁴⁶, C(O)NHSO₂R⁴⁶, C(O)NR⁴⁶SO₂R⁴⁶, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴⁶, SO₂N(R⁴⁶)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁴⁶, C(N)N(R⁴⁶)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R⁴⁶ es alquilo, alquenilo, alquinilo, 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, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{48A}; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁴⁹ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, 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;
 los radicales representados por R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁷, R⁴⁸, y R⁴⁹ no están sustituidos o están sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, C(O)OR⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, NHC(O)R⁵⁰, NR⁵⁰C(O)R⁵⁰, NHS(O)₂R⁵⁰, NR⁵⁰S(O)₂R⁵⁰, NHC(O)OR⁵⁰, NR⁵⁰C(O)OR⁵⁰, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁰, NHC(O)N(R⁵⁰)₂, NR⁵⁰C(O)NHR⁵⁰, NR⁵⁰C(O)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, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₃CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R⁵⁰ es R⁵¹, R⁵², R⁵³ o R⁵⁴;
 R⁵¹ es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{51A}; R^{51A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁵² es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{52A}; R^{52A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁵³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{53A}; R^{53A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁵⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁵⁵, OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, C(O)R⁵⁵, C(O)OR⁵⁵, OC(O)R⁵⁵, OC(O)OR⁵⁵, NH₂, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, NHC(O)R⁵⁵, NR⁵⁵C(O)R⁵⁵, NHS(O)₂R⁵⁵, NR⁵⁵S(O)₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, NR⁵⁵C(O)OR⁵⁵, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, NHC(O)N(R⁵⁵)₂, NR⁵⁵C(O)NHR⁵⁵, NR⁵⁵C(O)N(R⁵⁵)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, C(O)N(R⁵⁵)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁵, C(O)NHSO₂R⁵⁵, C(O)NR⁵⁵SO₂R⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁵, C(N)N(R⁵⁵)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R⁵⁵ es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo;
 en donde cada radical cíclico anterior está independientemente insustituido, insustituido adicionalmente,

- sustituido o sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $C(O)OR^{17}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{17}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{57} , $SO_2N(R^{57})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, 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^{57} es R^{58} , R^{59} , R^{60} o R^{61} ;
- R^{58} es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{57A} ; R^{58A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{59} es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{59A} ; R^{59A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{60} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{60A} ; R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{61} es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $C(O)OR^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, 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^{62} es R^{63} , R^{64} , R^{65} o R^{66} ;
- R^{63} es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{63A} ; R^{63A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{64} es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{64A} ; R^{64A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{65} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{65A} ; R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{66} es alquilo, alquenilo, o alquenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $C(O)OR^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, 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^{67} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquinilo;
- en donde los radicales representados por R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , y R^{67} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $C(O)OR^{68}$, $OC(O)R^{18}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, 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^{68} es R^{69} , R^{70} , R^{71} o R^{72} ;
- R^{69} es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{69A} ; R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{70} es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{70A} ; R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{71} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{71A} ; R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{72} es alquilo, alquenilo, o alquenilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $C(O)OR^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, 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^{73} es alquilo, alquenilo, alquenilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo; y
- los radicales representados por R^{69} , R^{70} , y R^{71} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 ,

NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente.
Otra realización más se refiere a compuestos que tienen la Fórmula II o III, que son

- 5 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{2-(feniltio)etil}amino)piperidin-1-il]sulfonil]benzamida;
N-[(4-{acetil[2-(feniltio)etil]amino}piperidin-1-il)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
- 10 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{metil[2-(feniltio)etil]amino}piperidin-1-il)sulfonil]benzamida;
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-(feniltio)metil]propil)amino]-4-nitrotien-2-il]sulfonil]benzamida;
- 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[5-((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-(feniltio)metil]propil)amino]-4-nitrotien-2-il]sulfonil]benzamida;
N-[[2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
N-((5-(benzoi(amino)metil)tien-2-il)sulfonil)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
- 20 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]benzamida;
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-(morfolin-4-ilsulfonil]benzamida;
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]benzamida;
- 25 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-fenil-5-(trifluorometil)tien-3-il]sulfonil]benzamida;
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]benzamida;
N-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
- 30 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-(tien-2-ilsulfonil]benzamida;
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]sulfonil]benzamida;
- 35 4-[[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoi(amino)sulfonil]-5-metil-1,2-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo];
5-[[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoi(amino)sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo];
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)isoxazol-4-il]sulfonil]benzamida;
- 40 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-cloro-3-metilisotiazol-5-il]sulfonil]benzamida;
N-[(5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-[(E)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)vinil]tien-2-il]sulfonil]benzamida;
- 45 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[1-(2-cloroetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]sulfonil]benzamida;
5-[[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoi(amino)sulfonil]-N-(1-etilpropil)-1,3,4-tiadiazolo-2-carboxamida];
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il]sulfonil]benzamida;
- 50 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-nitro-5-piperidin-1-iltien-2-il]sulfonil]benzamida;
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-isoxazol-5-il-2-furil]sulfonil]benzamida;
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[3,5-dimetilisoxazol-4-il]sulfonil]benzamida;
- 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-nitro-5-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]tien-2-il)sulfonil]benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[5-[(3-(dimetilamino)propil)amino]-4-nitrotien-2-il]sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 60 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[5-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-4-nitrotien-2-il]sulfonil]benzamida;
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]sulfonil]benzamida;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]sulfonil]benzamida;
4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[5,7-difluoro-1H-indol-5-il]oxi]-N-[[5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il]sulfonil]benzamida;
- (2S)-2-[[[5-[[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)benzoi]sulfamoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo;
- (2S)-2-[[[5-[[2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoi]sulfamoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il]sulfonil]benzamida;
- (2S)-2-[[[5-[[4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoi]sulfamoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-

il)metoxij-4-metil-1,3-tiazol-5-ilo sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
y sus sales terapéuticamente aceptables.

5 Otra realización se refiere a una composición para el 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, neoplasias malignas 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, 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
10 cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores.

15 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,
neoplasias malignas 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, 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 cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos anteriores.

20 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,
neoplasias malignas 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, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer
de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho método
25 administrar al paciente una cantidad terapéuticamente cantidad eficaz del compuesto de cualquiera de los
compuestos anteriores y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un
agente terapéutico adicional.

30 Descripción detallada de la invención

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

35 Los radicales variables en la presente memoria están representados por identificadores (letras mayúsculas y
superíndices numéricos y/o alfabéticos) y pueden ser incorporados específicamente.

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

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

50 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 C₂-C₄" significa un grupo alqueniilo
que contiene 2-4 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alqueniilo incluyen, pero no se limitan a buta-
2,3-dienilo, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo, 5-hexenilo, 2-heptenilo, 2 metil-1-
heptenilo, y 3-decenilo.

55 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 se limitan a, -CH=CH- y -CH₂CH=CH-.

60 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 saturado, de
cadena lineal o ramificada, que contiene de x a y átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo C₂-C₁₀" significa un
hidrocarburo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de
alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-

adecuadas. Los ejemplos representativos del heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furanilo (incluyendo, pero no limitado a, furano-2-ilo), imidazolilo (incluyendo, pero no limitado a, 1H-imidazol-1-ilo), isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, piridinilo (por ejemplo, piridin-4-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo (incluyendo, pero no limitado a, tien-2-ilo, tien-3-ilo), triazolilo, y triazinilo.

Los términos "heterocicloalcano", o "heterocicloalquilo", o "heterocicloalquilenilo" según se utilizan en la presente memoria, significan un anillo monocíclico o de tipo puente de tres, cuatro, cinco, seis, siete, u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado 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 parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Los ejemplos representativos de los grupos heterocicloalcano incluyen, pero no se limitan a, los ejemplos representativos de grupos heterocicloalcano incluyen, pero no se limitan a, morfolinilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, piperidinilo, dioxolanilo, tetrahydrofuranilo, tiomorfolinilo, dioxanilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopiranilo, oxetanilo, piperazinilo, imidazolidinilo, azetidino, azepanilo, aziridinilo, diazepanilo, ditiolanilo, ditianilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, oxadiazolidinilo, oxazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolidinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, tritiano, y tritiano.

Los términos "heterocicloalqueno," o "heterocicloalqueniilo", o "heterocicloalqueniileno", según se utilizan en la presente memoria, significan un anillo monocíclico o de tipo puente de tres, cuatro, cinco, seis, siete, u ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo independientemente seleccionado 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 parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible o cualquier átomo de nitrógeno sustituible contenido dentro de los anillos. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre en los anillos heterocíclicos pueden estar opcionalmente oxidados y los átomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. Ejemplos representativos de grupos heterocicloalqueno incluyen, pero no se limitan a, tetrahydrooxazinilo, 1,4,5,6-tetrahidropiridazinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, dihidropiranilo, imidazolinilo, isotiazolinilo, oxadiazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, piranilo, pirazolinilo, pirrolinilo, tiadiazolinilo, tiazolinilo, dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, y tiopiranilo.

El término "fenileno", según se utiliza en la presente memoria, significa un radical divalente formado por la eliminación de un átomo de hidrógeno del fenilo.

El término "espiroalquilo", según se utiliza en la presente memoria, significa alquilenilo, cuyos dos extremos están anclados 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.

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.

El término "espiroheteroalqueniilo", según se utiliza en la presente memoria, significa espiroalqueniilo 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 espiroalqueniilo 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.

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.

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 dos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.

El término "espiroalquilo C₃", según se utiliza en la presente memoria, significa prop-1,3-ileno, cuyos dos 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 dos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.

El término "espiroalquilo C₅", según se utiliza en la presente memoria, significa pent-1,5-ileno, cuyos dos extremos

reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.

El término "espiroalquilo C₆", según se utiliza en la presente memoria, significa hex-1,6-ileno, cuyos dos extremos reemplazan átomos de hidrógeno del mismo radical CH₂.

5 El término "grupo protector de NH", según se utiliza en la presente memoria, significa tricloroetoxicarbonilo, tribromoetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, para-nitrobenzilcarbonilo, orto-bromobenciloxicarbonilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenilacetilo, formilo, acetilo, benzoilo, terc-amiloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, para-metoxibenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibencilo-oxicarbonilo, 4-benciloxicarbonilo (fenilazo), 2-furfuril-oxicarbonilo, difenilmetoxicarbonilo, 1,1-dimetilpropoxi-carbonilo, isopropoxicarbonilo, ftaloilo, succinilo, 10 alanilo, leucilo, 1-adamantiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, 2-nitrofeniltio, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, N,N-dimetilaminometileno, bencilideno, 2-hidroxibencilideno, 2-hidroxil-5-clorobencilideno, 2-hidroxil-1-naftil-metileno, 3-hidroxil-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.

15 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-tetrahidropirano 2-tetrahidrofuranilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, acetoximetilo, propioniloximetilo, pivaloiloximetilo, ftalimidometilo, succinimidometilo, ciclopropilo, 20 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, metoximetilo, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, metiltiommetilo, 2-metiltioetilo, feniltiommetilo, 1,1-dimetil- 2-propenilo, 3-metil-3-butenilo, alilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y terc-butilmetoxifenilsililo.

25 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-etoxicarbonilo (trimetilsililo), 2-etoxicarbonilo (fenilsulfonilo), 2-etoxicarbonilo (trifenilfosfonio), 2-furfuriloxicarbonilo, 1-adamantiloxicarbonilo, viniloxicarbonilo, aliloxicarbonilo, S-benciltiocarbonilo, 4-etoxi-1-naftiloxicarbonilo, 8-quinoliloxicarbonilo, acetilo, formilo, cloroacetilo, dicloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, metoxiacetilo, fenoxiacetilo, pivaloil, 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, 35 tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, metoximetilo, metiltiommetilo, benciloximetilo, 2-metiltiommetilo, 2,2,2-tricloro-etoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 1-etoxietilo, metanosulfonilo, para-toluenosulfonilo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilisopropilsililo, terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, difenilmetilsililo, y terc-butilmetoxifenilsililo.

40 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, en 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 según lo determinado por las Reglas 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 se designan 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 solo anillo dentro de un sistema anular de adamantano se designan por tener configuración relativa Z o E. Para los ejemplos, véanse C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760 y E. L. Eliel y S. H. Wilen. (1994) Stereochemistry de Organic Compounds. Nueva York, Nueva York: John Wiley & Sons, Inc.

55 Los compuestos de esta descripción pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, en el que los términos "R" y "S" son los definidos por la 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 esos 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 radicales formadores de profármacos. Los radicales formadores de profármacos se retiran mediante procedimientos metabólicos y liberan compuestos que tienen el hidroxilo, amino o ácido carboxílico liberados in vivo. Los profármacos son útiles para el ajuste de tales propiedades farmacocinéticas de los compuestos como la solubilidad y/o el carácter hidrófobo, la absorción en el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad, la penetración en el tejido, y la velocidad de eliminación

Compuestos enriquecidos en 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 en los Esquemas sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible 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, el hidrógeno para el deuterio se puede cambiar por la acción de un ácido deutérico tal como $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. Además de lo anterior, los procedimientos y los 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 Estados Unidos Núm. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y la Publicación de la Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471.

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 la ruta metabólica del compuesto parental no marcado con isótopos (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 o debido a que 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).

Además, los fármacos que contiene 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 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 mínimos efectos adversos observados (Czajka D M y Finkel A J, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1960 84: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 1960 84: 736; Czajka DM et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 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)).

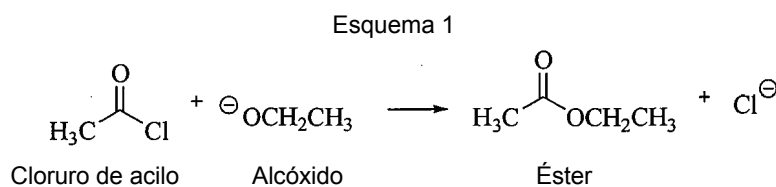
El marcaje con isótopos estables de un fármaco puede alterar sus propiedades fisicoquímicas tales como el pKa y la solubilidad lipídica. Estos efectos y alteraciones pueden afectar a la respuesta farmacodinámica de la molécula de fármaco si la sustitución isotópica afecta a una región implicada en una interacción ligando-receptor. Si bien algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada con isótopos estables 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 del metabolismo o transformación enzimática ralentizará dichas reacciones alterando potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia con respecto al compuesto no isotópico.

Amidas, ésteres y profármacos

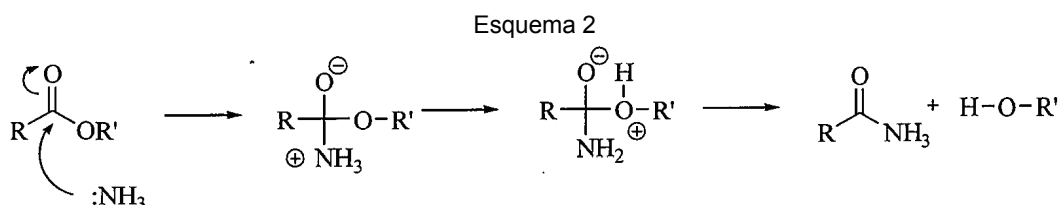
Los profármacos son derivados de un fármaco activo diseñado para mejorar alguna propiedad física o biológica identificada, no deseable. Las propiedades físicas están usualmente relacionadas con la solubilidad (demasiada o no suficiente solubilidad en agua o en lípidos) o la estabilidad, mientras que las propiedades biológicas problemáticas incluyen el metabolismo demasiado rápido o la escasa biodisponibilidad que a su vez pueden estar relacionados con una propiedad físico-química.

Los profármacos se preparan habitualmente mediante: a) formación de ésteres, hemiésteres, ésteres carbonato, ésteres nitrato, amidas, ácidos hidroxámicos, carbamatos, iminas, bases de Mannich, fosfatos, ésteres fosfato, y enaminas del fármaco activo, b) funcionalización del fármaco con azo, glicósido, péptido, y grupos funcionales éter, c) uso de aminales, hemi-aminales, polímeros, sales, complejos, fosforamidas, acetales, hemiacetales, y formas cetal del fármaco. Por ejemplo, véase Andrejus Korolkovas's "Essentials de Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, Nueva York (1988), págs. 97-118.

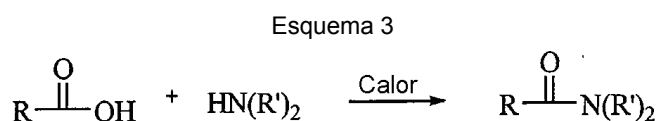
Los ésteres se pueden preparar a partir de sustratos de fórmula (I) definidos a continuación que contienen un grupo hidroxilo o un grupo carboxi por medio de métodos generales conocidos por los expertos en la técnica. Las reacciones típicas de estos compuestos son sustituciones que remplazan uno de los heteroátomos por otro átomo, por ejemplo:



Las amidas se pueden preparar a partir de sustratos de fórmula (I) definidos a continuación que contiene un grupo amino o un grupo carboxi de manera similar. Los ésteres también pueden reaccionar con aminas o amoniaco para formar amidas.



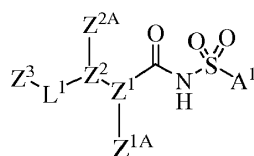
Otra forma de preparar amidas a partir de compuestos de fórmula (I) definidos a continuación es calentar ácidos carboxílicos y aminas juntos.



En los Esquemas 2 y 3 anteriores, R y R' son independientemente sustratos de fórmula (I) definidos más abajo, alquilo o hidrógeno.

Los grupos adecuados para A¹, L¹, Z^{1A}, Z^{2A}, Z¹, Z², y Z³ en los compuestos de Fórmula (I) definidos más abajo se seleccionan independientemente. Las realizaciones descritas de la presente descripción se pueden combinar. Tal combinación se contempla y está dentro del alcance de la presente descripción. Por ejemplo, se contempla que las realizaciones para cualquiera de A¹, L¹, Z^{1A}, Z^{2A}, Z¹, Z², y Z³ se pueda combinar con las realizaciones definidas para cualquier otro de A¹, L¹, Z^{1A}, Z^{2A}, Z¹, Z², y Z³.

En la presente memoria se describen compuestos o sus sales terapéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, teniendo los compuestos la Fórmula (I)



(I),

en donde

- 5 A¹ es furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, 2-piridinilo, 4-piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o A^{1A}; A^{1A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano, o heterocicloalqueno;
- 10 en donde A¹ no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(N)C(O)R¹, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹, C(O)NHSO₂R¹, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHS(O)R¹, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, (O), NH₂, NO₂, N₃, OH, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, OCF₃, CF₂CF₃, OCF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹, C(N)N(R¹)₂, CNOH, CNOCH₃, C(O)NH₂ o C(O)OR^{1A} seleccionados independientemente;
- 15 R¹ es R², R³, R⁴ o R⁵;
R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;
R² es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{2A}; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 20 R³ es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{3A}; R^{3A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
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;
- 25 R⁵ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido 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, C(O)N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, NR⁷C(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)NHR⁷, OH, (O), C(O)OH, (O), N₃, CN, NH₂, CF₃, CF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 30 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;
- 35 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;
- 40 R⁹ es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{9A}; R^{9A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R¹⁰ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo 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;
- 45 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, SR¹², S(O)R¹², SO₂R¹², C(O)R¹², C(O)OR¹², OC(O)R¹², OC(O)OR¹², NH₂, NHR¹², N(R¹²)₂, NHC(O)R¹², NR¹²C(O)R¹², NHS(O)₂R¹², NR¹²S(O)₂R¹², NHC(O)OR¹², NR¹²C(O)OR¹², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NHSO₂R¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂, SONHR¹², SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 50 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;
- 55 R¹⁴ es heteroarilo, que 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;

- R^{16} es alquilo, alquenilo o alquinilo;
 Z^1 es R^{26} o R^{27} ;
 Z^2 es R^{28} , R^{29} o R^{30} ;
 Z^{1A} y Z^{2A} están ambos ausentes o se toman juntos para formar CH_2 , CH_2CH_2 o Z^{12A} ;
 Z^{12A} es alquileno C_2-C_6 que tiene uno o dos radicales CH_2 remplazados por NH , $N(CH_3)$, S , $S(O)$ o SO_2 ;
 L^1 es a R^{37} , OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , $C(O)R^{37}$, $C(O)OR^{37}$, $OC(O)R^{37}$, $OC(O)OR^{37}$, NHR^{37} , $C(O)NH$, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH , SO_2NHR^{37} , $C(N)NH$, $C(N)NHR^{37}$;
 R^{26} es fenileno que no está fusionado o está fusionado con benceno o heteroareno o R^{26A} ; R^{26A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{27} es heteroarileno, que no está fusionado o está fusionado con benceno o heteroareno o R^{27A} ; R^{27A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{28} es fenileno, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{28A} ; R^{28A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{29} es heteroarileno, que no está fusionado o está fusionado con benceno o heteroareno o R^{29A} ; R^{29A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{30} es cicloalquileno, cicloalquenileno, heterocicloalquileno o heterocicloalquenileno, 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;
 R^{37} es un enlace o R^{37A} ;
 R^{37A} es alquileno, alquenileno, o alquinileno, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{37B} , OR^{37B} , SR^{37B} , $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B} , $C(O)R^{37B}$, $C(O)OR^{37B}$, $OC(O)R^{37B}$, $OC(O)OR^{37B}$, NH_2 , NHR^{37B} , $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{37B}$, $C(O)NHSO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{37B} , $SO_2N(R^{37B})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{37B}$, $C(N)N(R^{37B})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, 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^{37B} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo;
 Z^3 es R^{38} , R^{39} o R^{40} ;
 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, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, 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;
en donde los radicales representados por R^{26} y R^{27} no están sustituidos o están sustituidos, (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están ausentes) o no están sustituidos adicionalmente o están sustituidos adicionalmente (es decir, si Z^{1A} y Z^{2A} están presentes) con uno o más sustituyentes R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} , $C(O)R^{41}$, $C(O)OR^{41}$, $OC(O)R^{41}$, $OC(O)OR^{41}$, NH_2 , NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{41} , $SO_2N(R^{41})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{41}$, $C(N)N(R^{41})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I ;
 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, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, 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} , SR^{46} , $S(O)R^{46}$, SO_2R^{46} , $C(O)R^{46}$, $C(O)OR^{46}$, $OC(O)R^{46}$, $OC(O)OR^{46}$, NH_2 , NHR^{46} , $N(R^{46})_2$, $NHC(O)R^{46}$, $NR^{46}C(O)R^{46}$, $NHS(O)_2R^{46}$, $NR^{46}S(O)_2R^{46}$, $NHC(O)OR^{46}$, $NR^{46}C(O)OR^{46}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{46}$, $NHC(O)N(R^{46})_2$, $NR^{46}C(O)NHR^{46}$, $NR^{46}C(O)N(R^{46})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{46}$, $C(O)N(R^{46})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{46}$, $C(O)NHSO_2R^{46}$, $C(O)NR^{46}SO_2R^{46}$, SO_2NH_2 , $SONHR^{46}$, $SO_2N(R^{46})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{46}$, $C(N)N(R^{46})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, 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^{46} es alquilo, alquenilo, alquinilo, 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, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{48A} ; R^{48A} es

- cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{49} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, 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;
- 5 los radicales representados por R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{47} , R^{48} , y R^{49} no están sustituidos o están sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes R^{50} , OR^{50} , SR^{50} , $S(O)R^{50}$, SO_2R^{50} , $C(O)R^{50}$, $C(O)OR^{50}$, $OC(O)R^{50}$, $OC(O)OR^{50}$, NH_2 , NHR^{50} , $N(R^{50})_2$, $NHC(O)R^{50}$, $NR^{50}C(O)R^{50}$, $NHS(O)_2R^{50}$, $NR^{50}S(O)_2R^{50}$, $NHC(O)OR^{50}$, $NR^{50}C(O)OR^{50}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{50}$, $NHC(O)N(R^{50})_2$, $NR^{50}C(O)NHR^{50}$, $NR^{50}C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{50}$, $C(O)N(R^{50})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{50}$, $C(O)NHSOR^{50}$, $C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{50} , $SO_2N(R^{50})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{50}$, $C(N)N(R^{50})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- 10 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^{51A} ; R^{51A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 15 R^{52} es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{52A} ; R^{52A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{53} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{53A} ; R^{53A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 20 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} , $C(O)R^{55}$, $C(O)OR^{55}$, $OC(O)R^{55}$, $OC(O)OR^{55}$, NH_2 , NHR^{55} , $N(R^{55})_2$, $NHC(O)R^{55}$, $NR^{55}C(O)R^{55}$, $NHS(O)_2R^{55}$, $NR^{55}S(O)_2R^{55}$, $NHC(O)OR^{55}$, $NR^{55}C(O)OR^{55}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{55}$, $NHC(O)N(R^{55})_2$, $NR^{55}C(O)NHR^{55}$, $NR^{55}C(O)N(R^{55})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{55}$, $C(O)N(R^{55})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{55}$, $C(O)NHSO_2R^{55}$, $C(O)NR^{55}SO_2R^{55}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{55} , $SO_2N(R^{55})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{55}$, $C(N)N(R^{55})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- 25 R^{55} es alquilo, alquenilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo;
en donde cada radical cíclico anterior está independientemente insustituido, insustituido adicionalmente, sustituido o sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $C(O)OR^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{57} , $SO_2N(R^{57})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- 30 R^{57} es R^{58} , R^{59} , R^{60} o R^{61} ;
 R^{58} es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{58A} ; R^{58A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 35 R^{59} es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{59A} ; R^{59A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40 R^{60} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{60A} ; R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 45 R^{61} es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $C(O)OR^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , $SONHR^{62}$, $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente;
- 50 R^{62} es R^{63} , R^{64} , R^{65} o R^{66} ;
 R^{63} es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{63A} ; R^{63A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 R^{64} es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{64A} ; R^{64A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R^{65} es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{65A} ; R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 60 R^{66} es alquilo, alquenilo, o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $C(O)OR^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, $SONH_2$, SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, 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^{67} es alquilo, alqueniilo, alquinilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalquinilo;
 en donde los radicales representados por R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} , y R^{67} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $C(O)OR^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , $SONHR^{68}$, $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, 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^{68} es R^{69} , R^{70} , R^{71} o R^{72} ;
 R^{69} es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{69A} ; R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{70} es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{70A} ; R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{71} es cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo o heterocicloalqueniilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{71A} ; R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R^{72} es alquilo, alqueniilo, o alqueniilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $C(O)OR^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, 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^{73} es alquilo, alqueniilo, alqueniilo, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueniilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo; y
 los radicales representados por R^{69} , R^{70} , y R^{71} no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br o I seleccionados independientemente.

- En otra realización de Fórmula (I),
 A^1 es furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o A^{1A} ; A^{1A} es heterocicloalqueno;
 en donde A^1 no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco R^1 , OR^1 , $C(O)OR^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(N)C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, (O) , NO_2 , F , Cl , Br , I , CF_3 seleccionados independientemente;
 R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;
 R^2 es fenilo;
 R^3 es heteroarilo;
 R^4 es heterocicloalquilo;
 R^5 es alquilo, o alqueniilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con sustituyentes R^7 , SR^7 , $N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, F , Cl , Br o I ;
 R^7 es R^8 , R^9 , R^{10} o R^{11} ;
 R^8 es fenilo;
 R^9 es heteroarilo;
 R^{10} es heterocicloalquilo;
 R^{11} es alquilo;
 Z^1 es R^{16} ;
 Z^2 es R^{30} ;
 L^1 es a R^{37} ;
 R^{26} es fenileno;
 R^{30} es heterocicloalquileno;
 R^{37} es R^{37A} ;
 R^{37A} es alquilenilo, o alqueniileno, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con R^{37B} ;
 R^{37B} es fenilo;
 Z^3 es R^{38} , o R^{40} ;
 R^{38} es fenilo;
 R^{40} es cicloalquilo, o cicloalquinilo;
 en donde los radicales representados por R^{26} y R^{27} no están sustituidos o están sustituidos con OR^{41} ;
 R^{41} es R^{42} , o R^{43} ;
 R^{42} es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con heteroareno;
 R^{43} es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con heteroareno;

en donde cada radical cíclico anterior está independientemente insustituido, insustituido adicionalmente, sustituido o sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes R^{57} , OR^{57} , $C(O)OR^{57}$, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;

R^{57} es R^{58} , o R^{61} ;

5 R^{58} es fenilo;

R^{61} es alquilo; y

en donde los radicales representados por R^{58} , no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes F, Cl, Br o I seleccionados independientemente.

10 En una realización de Fórmula (I), A^1 es furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o A^{1A} , y A^{1A} es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es furilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es imidazolilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es isotiazolilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es pirrolilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es tiazolilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es tiadiazolilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es tienilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es

20 En otra realización de Fórmula (I), A^1 es triazolilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es heterocicloalquilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es benzotien-2-ilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es tetrahidrotien-3-ilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (I), A^1 es imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo.

En una realización de Fórmula (I), A^1 no está sustituido. En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco R^1 , OR^1 , $C(O)OR^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(N)C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, (O), NO_2 , F, Cl, Br, I, o CF_3 seleccionados independientemente. En una realización de Fórmula (I), A^1 no está sustituido.

30 En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con NHR^1 . En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con NHR^1 , y NO_2 . En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con NHR^1 . En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con $NR^1C(O)R^1$. En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con $N(R^1)_2$. En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con $C(N)C(O)R^1$, y R^1 . En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con $NHC(O)R^1$, y R^1 . En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con R^1 . En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con dos R^1 seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con Cl. En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con CF_3 . En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con F. En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con tres R^1 seleccionados independientemente, y $C(O)OR^1$. En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con R^1 , y $C(O)OR^1$. En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con R^1 , y Cl. En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con R^1 , y Br. En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con tres R^1 seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con $C(O)NHR^1$. En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con dos R^1 seleccionados independientemente, y Cl. En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con R^1 , y NO_2 . En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con NHR^1 , y NO_2 . En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con (O). En otra realización de Fórmula (I), A^1 está sustituido con OR^1 .

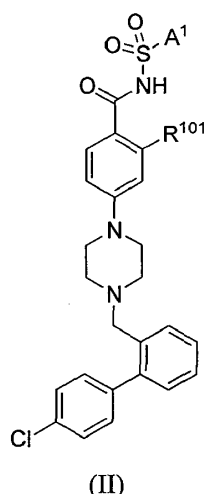
45 En una realización de Fórmula (I), R^1 es fenilo. En otra realización de Fórmula (I), R^1 es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (I), R^1 es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (I), R^1 es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (I), R^1 es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (I), R^1 es alquilo, que no está sustituido. En otra realización de Fórmula (I), R^1 es alquilo, que está sustituido con uno o más R^7 , SR^7 , $N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, o Cl.

50 En una realización de Fórmula (I), R^7 es fenilo. En otra realización de Fórmula (I), R^7 es metilo. En otra realización de Fórmula (I), R^7 es isopropilo. En otra realización de Fórmula (I), R^7 es pirrolinilo. En otra realización de Fórmula (I), R^7 es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (I), R^7 es tetrahidropiranilo.

55 Otra realización más se refiere a compuestos que tienen la Fórmula I, que son 4-[4-(ciclohexilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il]-N-[[5-((1R)-3-(dimetilamino)-1-[(feniltio)metil]propil]amino)-4-nitrotien-2-il]sulfonil]benzamida; N-[[5-((1R)-3-(dimetilamino)-1-[(feniltio)metil]propil]amino)-4-nitrotien-2-il]sulfonil]-4-[4-metoxi-4-(3-metilbencil)piperidin-1-il]benzamida; N-[[5-((1R)-3-(dimetilamino)-1-[(feniltio)metil]propil]amino)-4-nitrotien-2-il]sulfonil]-4-[4-(3,3-difenilprop-2-enil)piperazin-1-il]benzamida; 4-14-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il]-N-[(4-[[2-(feniltio)etil]amino]piperidin-1-il]sulfonil]benzamida; N-[(4-{acetil[2-(feniltio)etil]amino}piperidin-1-il]sulfonil)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida; 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{etil[2-(feniltio)etil]amino}piperidin-1-il]sulfonil]benzamida; 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-[(feniltio)metil]propil]amino)-

- 4-nitrotien-2-il)sulfonil}benzamida;
 4-(4-{2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il)-N-[[5-((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-
 [(feniltio)metil]propil)amino]-4-nitrotien-2-il)sulfonil}benzamida;
 4-(4-{2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il)-N-[[5-((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-
 5 [(feniltio)metil]propil)amino]-4-nitrotien-2-il)sulfonil}benzamida;
 N-[[5Z)-5-(acetilimino)-4-metil-4,5-dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-il)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-
 il}benzamida;
 N-[[2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
 N-[[5-[(benzoilamino)metil]tien-2-il)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
 10 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil}benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-(morfolin-4-ilsulfonil)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil}benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[[4-fenil-5-(trifluorometil)tien-3-il)sulfonilo benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[[5-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil}benzamida;
 15 N-[[1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-(tien-2-ilsulfonil)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[[5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil}benzamida;
 4-[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoil]amino]sulfonil]-5-metil-1,2-difenil-1H-pirrolo-3-carboxilato
 de etilo;
 20 5-[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoil]amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrolo-2-carboxilato de metilo;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[[5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)isoxazol-4-il)sulfonil}benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[[4-cloro-3-metilisotiazol-5-il)sulfonil}benzamida;
 N-[[5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[[5-[(E)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)vinil]tien-2-il)sulfonil}benzamida;
 25 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[[1-(2-cloroetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil}benzamida;
 5-[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoil]amino]sulfonil]-N-(1-etilpropil)-1,3,4-tiadiazolo-2-
 carboxamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil}benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[[4-nitro-5-piperidin-1-iltien-2-il)sulfonil}benzamida;
 30 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[[5-isoxazol-5-il-2-furil)sulfonil}benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[[3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil}benzamida;
 4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[4-nitro-5-[(3-pirrolidin-1-
 ilpropil)amino]tien-2-il}sulfonil}benzamida;
 4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il)-N-[[5-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-4-
 35 nitrotien-2-il)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[[5-[[3-morfolin-4-
 ilpropil)amino]-4-nitrotien-2-il)sulfonil}benzamida;
 N-[[5-((1R)-3-(dimetilamino)-1-[(feniltio)metil]propil)amino)-4-nitrotien-2-il)sulfonil]-4-{4-[[2-
 (trifluorometil)benciliden]piperidin-1-il}benzamida;
 40 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperidin-1-il)-N-[[1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)sulfonil}benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperidin-1-il)-N-[[5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil}benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il)-N-[[5,7-
 45 dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil}benzamida;
 4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il)-N-[[5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-
 il)sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida;
 4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[[5,7-
 dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil}benzamida;
 (2S)-2-[[5-[[4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-
 50 iloxi)benzoil]sulfamoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo;
 terc-butilo (2S)-2-[[5-[[2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-
 1-il)benzoil]sulfamoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de ;
 4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il)-N-[[2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-
 4-metil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 55 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il)-N-[[2-[(4-
 fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]benzamida;
 (2S)-2-[[5-[[4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-
 iloxi)benzoil]sulfamoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo;
 4-(4-{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil)piperazin-1-il)-N-[[2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-
 60 4-metil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 y sus sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización de esta descripción se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (II)



en donde R^{101} es H o se describe como para los sustituyentes en R^{26} , y A^1 o se describe como en la Fórmula (I).

5 En una realización de Fórmula (II), A^1 es furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o A^{1A} ; y A^{1A} es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es furilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es imidazolilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es isotiazolilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es pirrolilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es tiazolilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es tiadiazolilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es tienilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es

15 En otra realización de Fórmula (II), A^1 es triazolilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es heterocicloalquilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es benzotien-2-ilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es tetrahidrotien-3-ilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (II), A^1 es imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo.

25 En una realización de Fórmula (II), A^1 no está sustituido. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco R^1 , OR^1 , $C(O)OR^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(N)C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, (O) , NO_2 , F, Cl, Br, I, o CF_3 seleccionados independientemente. En una realización de Fórmula (II), A^1 no está sustituido. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con NHR^1 . En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con NHR^1 , y NO_2 . En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con NHR^1 . En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con $NR^1C(O)R^1$. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con $N(R^1)_2$. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con $C(N)C(O)R^1$, y R^1 . En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con $NHC(O)R^1$, y R^1 . En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con R^1 . En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con dos R^1 seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con Cl. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con CF_3 . En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con F. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con tres R^1 seleccionados independientemente, y $C(O)OR^1$. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con R^1 y $C(O)OR^1$. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con R^1 , y Cl. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con R^1 , y Br. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con tres R^1 seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con $C(O)NHR^1$. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con dos R^1 seleccionados independientemente, y Cl. En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con R^1 , y NO_2 . En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con NHR^1 , y NO_2 . En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con (O) . En otra realización de Fórmula (II), A^1 está sustituido con OR^1 .

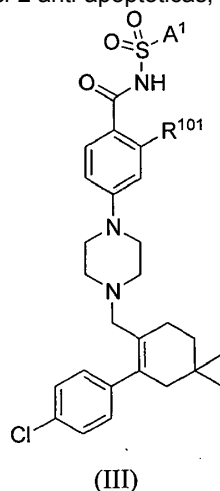
45 En una realización de Fórmula (II), R^1 es fenilo. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es alquilo, que no está sustituido. En otra realización de Fórmula (II), R^1 es alquilo, que está sustituido con uno o más R^7 , SR^7 , $N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, o Cl.

En una realización de Fórmula (II), R^7 es fenilo. En otra realización de Fórmula (II), R^7 es metilo. En otra realización

de Fórmula (II), R⁷ es isopropilo. En otra realización de Fórmula (II), R⁷ es pirrolinilo. En otra realización de Fórmula (II), R⁷ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (II), R⁷ es tetrahidropirranilo.

- Otra realización más se refiere a compuestos que tienen la Fórmula II, que son 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{2-(feniltio)etil}amino)piperidin-1-il]sulfonil]benzamida;
- 5 N-[(4-{acetil[2-(feniltio)etil]amino}piperidin-1-il)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{metil[2-(feniltio)etil]amino}piperidin-1-il)sulfonil]benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-(feniltio)metil]propil)amino]-4-nitrotien-2-il]sulfonil]benzamida;
- 10 -[[5Z]-5-(acetilimino)-4-metil-4,5-dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
- N-[[2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
- N-[[5-((benzoilamino)metil)tien-2-il]sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
- 15 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-(morfolin-4-ilsulfonil)benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-fenil-5-(trifluorometil)tien-3-il]sulfonil]benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]benzamida;
- 20 N-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-(tien-2-ilsulfonil)benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil]benzamida;
- 4-[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoil]amino]sulfonil]-5-metil-1,2-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo;
- 5-[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoil]amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo;
- 25 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)isoxazol-4-il]sulfonil]benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-cloro-3-metilisotiazol-5-il)sulfonil]benzamida;
- N-[(5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-[(E)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)vinil]tien-2-il)sulfonil]benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[1-(2-cloroetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]sulfonil]benzamida;
- 30 5-[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoil]amino]sulfonil]-N-(1-etilpropil)-1,3,4-tiadiazolo-2-carboxamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-nitro-5-piperidin-1-iltien-2-il)sulfonil]benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-isoxazol-5-il-2-furil)sulfonil]benzamida;
- 35 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil]benzamida;
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
- y sus sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización de esta descripción se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (III)



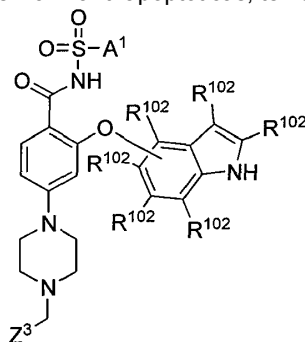
en donde R¹⁰¹ es H o se describe como para los sustituyentes en R²⁶, y A¹ o se describe como en la Fórmula (I).

- 45 En una realización de Fórmula (III), A¹ es furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o A^{1A}, y A^{1A} es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (III), A¹

- es furilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es imidazolilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es isotiazolilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es pirrolilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es tiazolilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es tiadiazolilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es tienilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es
- 5 A¹ es
- En otra realización de Fórmula (III), A¹ es triazolilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es heterocicloalquilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es heterocicloalqueniilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es benzotien-2-ilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es tetrahidrotien-3-ilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (III), A¹ es imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo.
- 10
- 15 En una realización de Fórmula (III), A¹ no está sustituido. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco R¹, OR¹, C(O)OR¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(N)C(O)R¹, C(O)NHR¹, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, (O), NO₂, F, Cl, Br, I, o CF₃ seleccionados independientemente. En una realización de Fórmula (III), A¹ no está sustituido. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con NHR¹. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con NHR¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con NHR¹. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con NR¹C(O)R¹. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con N(R¹)₂. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con C(N)C(O)R¹, y R¹. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con NHC(O)R¹, y R¹. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con R¹. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con dos R¹ seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con Cl. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con CF₃.
- 20
- 25 En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con F. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con tres R¹ seleccionados independientemente, y C(O)OR¹. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con R¹, y C(O)OR¹. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con R¹, y Cl. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con tres R¹ seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con C(O)NHR¹. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con dos R¹ seleccionados independientemente y Cl. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con R¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con NHR¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con (O). En otra realización de Fórmula (III), A¹ está sustituido con OR¹.
- 30
- 35 En una realización de Fórmula (III), R¹ es fenilo. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es alquilo, que no está sustituido. En otra realización de Fórmula (III), R¹ es alquilo, que está sustituido con uno o más R⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, o Cl.
- 40
- En una realización de Fórmula (III), R⁷ es fenilo. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es metilo. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es isopropilo. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es pirrolinilo. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (III), R⁷ es tetrahidropiraniilo.
- 45
- Otra realización más se refiere a compuestos que tienen la Fórmula III, que son
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-(((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-((feniltio)metil)propil)amino)-4-nitrotien-2-il}sulfonil}benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{4-nitro-5-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]tien-2-il}sulfonil}benzamida;
- 50 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-4-nitrotien-2-il}sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{5-[[3-morfolin-4-ilpropil)amino]-4-nitrotien-2-il}sulfonil}benzamida;
- 55 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}sulfonil}benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}sulfonil}-2-[[6-fluoro-1H-indol-5-il]oxi]benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-[[6,7-difluoro-1H-indol-5-il]oxi]-N-{{5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il}sulfonil}benzamida;
- 60 (2S)-2-{{5-[[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}sulfamoi]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]oxi}metil}morfolino-4-carboxilato de terc-butilo;
- (2S)-2-{{5-[[2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)benzoil}sulfamoi]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]oxi}metil}morfolino-4-carboxilato de terc-butilo;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{2-[[4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]-

4-metil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil)benzamida;
 (2S)-2-[[5-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoi]sulfamoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo;
 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida;
 y sus sales terapéuticamente aceptables.

10 Otra realización de esta descripción se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (IV)



(IV)

15 en donde un R¹⁰² es el punto de anclaje del indol, y el resto son H o son los descritos para los sustituyentes en R⁴², y A¹ y Z³ se describen como en la Fórmula (I).

En una realización de Fórmula (IV), A¹ es furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o A^{1A}; y A^{1A} es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es furilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es imidazolilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es isotiazolilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es pirrolilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es tiazolilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es tiadiazolilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es tienilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es

25 En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es triazolilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es heterocicloalquilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es benzotien-2-ilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es tetrahidrotien-3-ilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ es imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo.

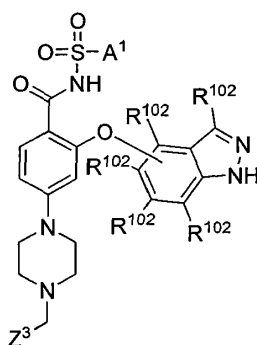
35 En una realización de Fórmula (IV), A¹ no está sustituido. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco R¹, OR¹, C(O)OR¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(N)C(O)R¹, C(O)NHR¹, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, (O), NO₂, F, Cl, Br, I, o CF₃ seleccionados independientemente. En una realización de Fórmula (IV), A¹ no está sustituido. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con NHR¹. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con NHR¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con NHR¹. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con NR¹C(O)R¹. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con N(R¹)₂. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con C(N)C(O)R¹, y R¹. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con NHC(O)R¹, y R¹. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con R¹. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con dos R¹ seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con Cl. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con CF₃. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con F. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con tres R¹ seleccionados independientemente, y C(O)OR¹. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con R¹, y C(O)OR¹. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con R¹, y Cl. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con R¹, y Br. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con tres R¹ seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con C(O)NHR¹. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con dos R¹ seleccionados independientemente, y Cl. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con R¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con NHR¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (IV), A¹ está sustituido con (O). En otra realización de Fórmula (IV),

A¹ está sustituido con OR¹.

En una realización de Fórmula (IV), R¹ es fenilo. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es alquilo, que no está sustituido. En otra realización de Fórmula (IV), R¹ es alquilo, que está sustituido con uno o más R⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, o Cl.

En una realización de Fórmula (IV), R⁷ es fenilo. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es metilo. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es isopropilo. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es pirrolinilo. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (IV), R⁷ es tetrahidropirano.

Otra realización de esta descripción se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (V)



(V)

en donde un R¹⁰² es el punto de anclaje al indazol, y el resto son H o se describen como para los sustituyentes en R⁴², y A¹ y Z³ se describen como en la Fórmula (I).

En una realización de Fórmula (V), A¹ es furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o A^{1A}; y A^{1A} es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es furilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es imidazolilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es isotiazolilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es pirrolilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es tiazolilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es tiadiazolilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es tienilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es

En otra realización de Fórmula (V), A¹ es triazolilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es heterocicloalquilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es benzotien-2-ilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es tetrahidrotien-3-ilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (V), A¹ es imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo.

En una realización de Fórmula (V), A¹ no está sustituido. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco R¹, OR¹, C(O)OR¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(N)C(O)R¹, C(O)NHR¹, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, (O), NO₂, F, Cl, Br, I, o CF₃ seleccionados independientemente. En una realización de Fórmula (V), A¹ no está sustituido. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con NHR¹. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con NHR¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con NHR¹. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con NR¹C(O)R¹. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con N(R¹)₂. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con C(N)C(O)R¹, y R¹. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con NHC(O)R¹, y R¹. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con R¹. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con dos R¹ seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con Cl. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con CF₃. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con F. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con tres R¹ seleccionados independientemente, y C(O)OR¹. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con R¹, y C(O)OR¹. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con R¹, y Cl. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con R¹, y Br. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con tres R¹ seleccionados

independientemente. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con C(O)NHR¹. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con dos R¹ seleccionados independientemente, y Cl. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con R¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con NHR¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con (O). En otra realización de Fórmula (V), A¹ está sustituido con OR¹.

En una realización de Fórmula (V), R¹ es fenilo. En otra realización de Fórmula (V), R¹ es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (V), R¹ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (V), R¹ es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (V), R¹ es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (V), R¹ es alquilo, que no está sustituido. En otra realización de Fórmula (V), R¹ es alquilo, que está sustituido con uno o más R⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, o Cl.

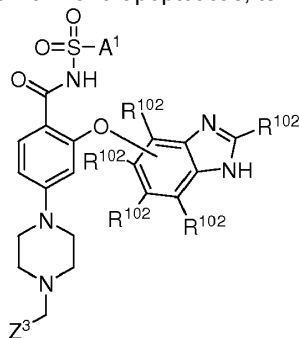
En una realización de Fórmula (V), R⁷ es fenilo. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es metilo. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es isopropilo. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es pirrolinilo. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (V), R⁷ es tetrahidropirano.

Otra realización más se refiere a compuestos que tienen la Fórmula V, que son

(2S)-2-[[[5-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoi]sulfamoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo;

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il]sulfonil)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización de esta descripción se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (VI)



(VI)

en donde un R¹⁰² es el punto de anclaje al benzimidazol, y el resto son H o se describen como para los sustituyentes sobre R⁴², y A¹ y Z³ se describen como en la Fórmula (I).

En una realización de Fórmula (VI), A¹ es furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o A^{1A}; y A^{1A} es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es furilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es imidazolilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es isotiazolilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es pirrolilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es tiazolilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es tiadiazolilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es tienilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es triazolilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es heterocicloalquilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es heterocicloalquenilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es benzotien-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es tetrahidrotien-3-ilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ es imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo.

En una realización de Fórmula (VI), A¹ no está sustituido. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco R¹, OR¹, C(O)OR¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(N)C(O)R¹, C(O)NHR¹, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, (O), NO₂, F, Cl, Br, I, o CF₃ seleccionados independientemente. En una realización de Fórmula (VI), A¹ no está sustituido. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con NHR¹. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con NHR¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con NHR¹. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con NR¹C(O)R¹. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con N(R¹)₂. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con C(N)C(O)R¹, y R¹. En otra realización de

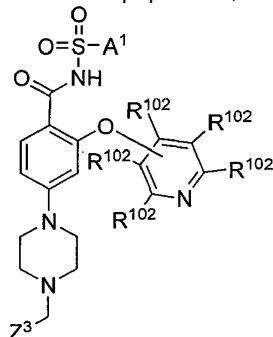
Fórmula (VI), A¹ está sustituido con NHC(O)R¹, y R¹. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con R¹. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con dos R¹ seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con Cl. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con CF₃. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con F. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con tres R¹ seleccionados independientemente, y C(O)OR¹. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con R¹, y C(O)OR¹. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con R¹, y Cl. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con R¹, y Br. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con tres R¹ seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con C(O)NHR¹. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con dos R¹ seleccionados independientemente, y Cl. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con R¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con NHR¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con (O). En otra realización de Fórmula (VI), A¹ está sustituido con OR¹.

En una realización de Fórmula (VI), R¹ es fenilo. En otra realización de Fórmula (VI), R¹ es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (VI), R¹ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (VI), R¹ es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (VI), R¹ es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (VI), R¹ es alquilo, que no está sustituido. En otra realización de Fórmula (VI), R¹ es alquilo, que está sustituido con uno o más R⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, o Cl.

En una realización de Fórmula (VI), R⁷ es fenilo. En otra realización de Fórmula (VI), R⁷ es metilo. En otra realización de Fórmula (VI), R⁷ es isopropilo. En otra realización de Fórmula (VI), R⁷ es pirrolinilo. En otra realización de Fórmula (VI), R⁷ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (VI), R⁷ es tetrahidropirano.

Otra realización más se refiere a compuestos que tienen la Fórmula VI, que son (2S)-2-[[[5-[[2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo; 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-{{2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il} sulfonil]benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización de esta descripción se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (VII)



(VII)

en donde un R¹⁰² es el punto de anclaje a la piridina, y el resto son H o se describen como para los sustituyentes en R⁴², y A¹ y Z³ se describen como en la Fórmula (I).

En una realización de Fórmula (VII), A¹ es furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o A^{1A}, y A^{1A} es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es furilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es imidazolilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es isotiazolilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es pirrolilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es tiazolilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es tiadiazolilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es tienilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es triazolilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es benzotien-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es tetrahidrotien-3-ilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ es

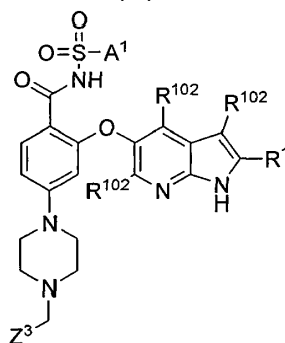
imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo.

En una realización de Fórmula (VII), A¹ no está sustituido. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco R¹, OR¹, C(O)OR¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(N)C(O)R¹, C(O)NHR¹, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, (O), NO₂, F, Cl, Br, I, o CF₃ seleccionados independientemente. En una realización de Fórmula (VII), A¹ no está sustituido. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con NHR¹. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con NHR¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con NHR¹. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con NR¹C(O)R¹. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con N(R¹)₂. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con C(N)C(O)R¹, y R¹. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con NHC(O)R¹, y R¹. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con R¹. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con dos R¹ seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con Cl. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con CF₃. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con F. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con tres R¹ seleccionados independientemente, y C(O)OR¹. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con R¹, y C(O)OR¹. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con R¹, y Cl. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con R¹, y Br. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con tres R¹ seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con C(O)NHR¹. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con dos R¹ seleccionados independientemente, y Cl. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con R¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con NHR¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con (O). En otra realización de Fórmula (VII), A¹ está sustituido con OR¹.

En una realización de Fórmula (VII), R¹ es fenilo. En otra realización de Fórmula (VII), R¹ es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (VII), R¹ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (VII), R¹ es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (VII), R¹ es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (VII), R¹ es alquilo, que no está sustituido. En otra realización de Fórmula (VII), R¹ es alquilo, que está sustituido con uno o más R⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, o Cl.

En una realización de Fórmula (VII), R⁷ es fenilo. En otra realización de Fórmula (VII), R⁷ es metilo. En otra realización de Fórmula (VII), R⁷ es isopropilo. En otra realización de Fórmula (VII), R⁷ es pirrolinilo. En otra realización de Fórmula (VII), R⁷ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (VII), R⁷ es tetrahidropiranilo.

Otra realización de esta descripción se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, teniendo los compuestos la Fórmula (VIII)



(VIII)

en donde cada R¹⁰² es independientemente H o se describe como para los sustituyentes en R⁴², y A¹ y Z³ se describen como en la Fórmula (I).

En una realización de Fórmula (VIII), A¹ es furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazolilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquinilo; cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o A^{1A}, y A^{1A} es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es furilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es imidazolilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es isotiazolilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es pirrolilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es tiazolilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es tiadiazolilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es tienilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es triazolilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es heterocicloalquilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es heterocicloalqueno. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es benzotien-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es benzotiazol-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es benzotiazol-2-ilo.

A¹ es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es tetrahidrotien-3-ilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ es imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo.

5 En una realización de Fórmula (VIII), A¹ no está sustituido. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco R¹, OR¹, C(O)OR¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(N)C(O)R¹, C(O)NHR¹, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, (O), NO₂, F, Cl, Br, I, o CF₃ seleccionados independientemente. En una realización de Fórmula (VIII), A¹ no está sustituido. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con NHR¹. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con NHR¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con NHR¹. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con NR¹C(O)R¹. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con N(R¹)₂. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con C(N)C(O)R¹, y R¹. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con NHC(O)R¹, y R¹. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con R¹. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con dos R¹ seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con Cl. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con CF₃. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con F. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con tres R¹ seleccionados independientemente, y C(O)OR¹. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con R¹, y C(O)OR¹. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con R¹, y Cl. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con R¹, y Br. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con tres R¹ seleccionados independientemente. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con C(O)NHR¹. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con dos R¹ seleccionados independientemente, y Cl. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con R¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con NHR¹, y NO₂. En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con (O). En otra realización de Fórmula (VIII), A¹ está sustituido con OR¹.

25 En una realización de Fórmula (VIII), R¹ es fenilo. En otra realización de Fórmula (VIII), R¹ es pirazolilo. En otra realización de Fórmula (VIII), R¹ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (VIII), R¹ es isoxazolilo. En otra realización de Fórmula (VIII), R¹ es piperidinilo. En otra realización de Fórmula (VIII), R¹ es alquilo, que no está sustituido. En otra realización de Fórmula (VIII), R¹ es alquilo, que está sustituido con uno o más R⁷, SR⁷, N(R⁷)₂, NHC(O)R⁷, o Cl.

30 En una realización de Fórmula (VIII), R⁷ es fenilo. En otra realización de Fórmula (VIII), R⁷ es metilo. En otra realización de Fórmula (VIII), R⁷ es isopropilo. En otra realización de Fórmula (VIII), R⁷ es pirrolinilo. En otra realización de Fórmula (VIII), R⁷ es morfolinilo. En otra realización de Fórmula (VIII), R⁷ es tetrahidropirano.

35 Otra realización más se refiere a compuestos que tienen la Fórmula VIII, que son
(2S)-2-[[[5-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-ilo]benzoi]sulfamoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il]oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo;
4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[2-[[4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il]metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il]sulfonil]-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-ilo]benzamida;
40 y sus sales terapéuticamente aceptables.

Composiciones farmacéuticas, terapias combinadas, métodos de tratamiento, y Administración

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

50 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).

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

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

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

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, neoplasias malignas 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 o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto que tiene la 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 médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas 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 o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que tiene la Fórmula (I).

Otra realización más se refiere a composiciones para el tratamiento de enfermedades en la que 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 más se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula (I) para su uso en métodos de tratamiento de la enfermedad en un paciente en el que se expresan proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, comprendiendo dichos métodos la administración al paciente 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, neoplasias malignas 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, 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 de la Fórmula compuesto que tiene (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 médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas 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, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o el bazo cáncer en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente 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 anti-apoptóticas.

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 anti-apoptóticas.

Los compuestos que tienen la Fórmula (I) pueden existir como 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 los derivados 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, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, para-toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos están abarcadas 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 eliminación y de si se administra o no simultáneamente 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 en dosis individuales contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

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, diluyentes, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes desmoldantes, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes de retención de la humedad y mezclas de los mismos.

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, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, hidróxido de magnesio, lactosa, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, tragacanto, alcohol tetrahidrofurfurílico, 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 van a administrar 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, U.S.P. o solución 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 van a administrar por 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 (Acoplador Bi-Específico para células T), productos conjugados de fármacos con anticuerpo, 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 quinasa, inhibidores de cinesina, inhibidores de JAK2, diana de mamífero de inhibidores de rapamicina, microARN, inhibidores de quinasas reguladas por señales extracelulares activadas por mitógenos, 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 quinasa tipo polo (Plk), inhibidores de fosfoinosítido-3 quinasa (PI3K), inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina quinasa del receptor, alcaloides vegetales retinoides/deltoides, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la 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 simultáneamente a las dos células. La célula T ataca a continuación a la célula cancerosa diana. Los

ejemplos de los 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 por 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 endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no suprimen la actividad celular, sino más bien confieren mayor estabilidad y/o aumento de potencia celular. Los ejemplos de las 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 (por ejemplo, horquillas, hebras dobles/sencillas, protuberancias, muescas/huecos, emparejamientos erróneos) y son procesados 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 (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena efectora y/o antisentido, así como presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada. Por ejemplo, se ha mostrado 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)bencenosulfonamida) 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-nitrobenenosulfonamida) en varias líneas de células tumorales (Tse et al, *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 están diseñadas 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 de unión capaz de unirse dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalentes 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 DVD que comprenden dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera son referidas como Ig DVD. Cada mitad de una Ig DVD comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera, y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada 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. Las DVD multiespecíficas incluyen proteínas de unión DVD que se unen a DLL4 y VEGF, o met-C y EGFR o ErbB3 y EGFR.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocina, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINA[®] (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, decarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA[®] (bendamustina), treosulfán, 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), inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico-2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa de matriz 2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9), inhibidores del receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores 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-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), encitabina, etinilcitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solos o combinados 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 la 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 pan-inhibidores de Aurora quinasa y similares.

- Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gospol), GENASENSE[®] (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido que se dirige 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-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.
- Los inhibidores de la Bcr-Abl quinasa 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.
- Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA[®] (etoricoxib), BEXTRA[®] (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX[®] (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAX[®] (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.
- Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna de EGF, EMD-7200, ERBITUX[®] (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA[®] (gefitinib), TARCEVA[®] (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión de EGFR, TYKERB[®] (lapatinib) y similares.
- 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-HER/2neu, B7.her2lgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, MAB AR-209, el MAB 2B-1 y similares.
- Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido suberoilánilido hidroxámico (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.
- 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-683664, PU24FC1, 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, LBW-242 y similares.
- Los productos conjugados de fármacos-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.
- Los activadores de la vía del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a receptores de 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.
- 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, PD-98059 y similares.
- Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 competitivos de ATP, incluyendo PI-103, PP242, PP30, Torin 1 y similares.
- 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[®] (cetorolaco), DAYPRO[®] (oxaprozina) y similares.
- Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- 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.

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.

5

Los análogos de trombospondina incluyen ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1 y similares.

10

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), trampa de VEGF, ZACTIMA[™] (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (mAB-806), anticuerpos específicos de ErbB3, anticuerpos específicos de BSG2, anticuerpos específicos de DLL4 y anticuerpos específicos de C-met, y similares.

15

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, pirarubicina, rebecamicina, estimalamero, estrepto-zocina, VALSTAR[®] (valrubicina), zinostatina y similares.

20

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

25

Los anticuerpos incluyen AVASTIN[®] (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX[®] (cetuximab), HuMax-CD4[®] (zanolimubab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, PANOREX[®] (edrecolomab), RENCAREX[®] (WX G250), RITUXAN[®] (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos anti-CD20 tipos I y II y similares.

30

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 la hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS[®] (implante de histrelina), VETORYL[®] (trilostano o modrastano), ZOLADEX[®] (fosrelina, goserelina) y similares.

40

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

45

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 vegetales incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

50

Los inhibidores del proteasoma incluyen VELCADE[®] (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171 y similares.

55

Los Ejemplos de los agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes que potencian la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-la, ACTIMMUNE (interferón gamma-lb) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE[®], (IFN-a), BAM-002 (glutatión oxidado), BEROMUN[®] (tasonermina), BeXXAR[®] (tositumomab), CAMPATH[®] (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno de linfocito citotóxico 4), descarbazina, diftotox, 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-muHMFGL), PROVENGE[®] (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, teceleukin, THERACYS[®] (Bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN[®] (agente inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Sustancia Específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN[®] (aldesleucina), ZADAXIN[®] (timalfasina), ZENAPAX[®] (daclizumab), Zevalin[®] (90Y-ibritumomab tiuxetano) y similares.

60

Los modificadores de respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos

vivos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejido para dirigirlos a tener actividad anti-tumoral e incluyen krestin, lentinano, sizofirano, picibanilo PF-3512676 (CpG 8954), ubenimex y similares.

5 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[®] (mercaptapurina).

10 Los agentes antimetabólicos incluyen batubulina, 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.

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

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

Adicionalmente, los compuestos que 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), ALTOCOR[®] o MEVACOR[®] (lovastatina), AMPLIGEN[®] (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN[®] (exisulind), AREDIA[®] (ácido pamidróico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE[®] (tazaroteno), AVE-8062 (derivado combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquequina (factor de necrosis tumoral), canvaxina (vacuna), CEAVAC[®] (vacuna contra el cáncer), CELEUK[®] (celmoleuquina), CEPLINE[®] (dihidrocloruro de histamina), CERVARIX[®] (vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP[®] (C: CYTOXAN[®] (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN[®] (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN[®]); 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[™] (toxinas diftericas), dacarbazina, dactinomomicina, ácido 5,6-dimetilxantenon-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON[™] (lactato de escualamina), DIMERICINE[®] (loción liposomal T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EP0906 (epitilona B), GARDASIL[®] (vacuna recombinante tetravalente (tipos 6, 11, 16, 18) del virus del papiloma humano), GASTRIMMUNE[®], GENASENSE[®], GMK (vacuna conjugada de gangliósidos), GVAX[®] (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredequina besudotox), IL-13-exotoxina de pseudomonas, 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[™] (rubitecano), OSIDEM[®] (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX[®] MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX[™] (saponinas de agliconas de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (APPD) y 20(S)protopanaxatriol (TPTa)), panitumumab, PANVAC[®]-VF (vacuna contra el cáncer en fase de investigación), pegaspargasa, interferón A PEG, 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), temilifeno, TEMODAR[®] (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE[®] (STN-KLH), thymitaq (dihidrocloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE[™] (adenovector: portador de ADN que contiene el gen del factor α de necrosis tumoral), TRACLEER[®] o ZAVESCA[®] (bosentano), tretinoína (Retin-a), tetrandrina, TRISENOX[®] (trióxido de arsénico), VIRULIZIN[®], ucraina (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN[®] (motexafin gadolinio), XINLAY[™] (atrasentano), XYOTAX[™] (paclitaxel poliglumex), YONDELIS[®] (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD[®] (dexrazoxano), ZOMETA[®] (ácido zoledrónico), zorrubicina y similares.

55 Fecha

La determinación de la utilidad de los compuestos que tienen la Fórmula (I) como aglutinantes e inhibidores de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas 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).

60 Síntesis de la sonda

Se utilizaron todos los reactivos tal como se obtienen del proveedor a menos que se especifique lo contrario. Los

reactivos de síntesis de péptidos que incluyen diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), N-metilpirrolidona (NMP), 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 de síntesis de péptidos (Fmoc-resina Rink-amida MBHA) y Fmoc-Lys (MTT)-OH se obtuvieron de Novabiochem, San Diego, CA. El isómero individual de 6-carboxifluoresceína succinimidil éster (6-FAM-NHS) 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-octanoditol (DODT) y el isopropanol se obtuvieron de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Los espectros de masas de desorción-ionización mediante láser asistida por matriz (MALDI-MS) se registraron en un Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS). Los espectros de masas por electrospray (ESI-MS) se registraron en Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) en el modo de iones positivos y negativos.

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

Los péptidos se sintetizaron con, como máximo, de 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 aminoácidos Fmoc convencionales, a excepción para la posición de anclaje del fluoróforo, en la que se colocó en el cartucho 1 mmol de Fmoc-Lys(Mtt)-OH, con seguimiento del retorno de la 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.

Eliminación de 4-metiltrilito (MTT) de la lisina

La resina del sintetizador se lavó tres veces con diclorometano y se mantuvo húmeda. Se hicieron fluir 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 desvaneció a color amarillo pálido. Se hicieron fluir 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 con ninhidrina mostraron una fuerte señal de amina primaria.

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

La resina se trató con 2 equivalentes 6-FAM-NHS en DIEA al 1%/N,N-dimetilformamida y se agitó o se sacudió a temperatura ambiente durante la noche. Una vez completado, 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 negativa mediante la prueba de ninhidrina.

Procedimiento general para la escisión y desprotección del péptido unido a resina Los péptidos se escindieron de la resina mediante sacudimiento 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 mediante filtración y se enjuagó dos veces con TFA. El TFA se evaporó de los filtrados, y el producto se precipitó con éter (10 mL/0,1 g de resina), se recuperó por centrifugación, se lavó dos veces con éter (10 mL/0,1 g de resina) y se secó para proporcionar el péptido bruto.

Procedimiento general para la purificación de péptidos

Los péptidos brutos se purificaron en un sistema de HPLC preparativa Gilson ejecutando un soporte lógico de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna de compresión radial que contenía dos segmentos de 25 x 100 mm cargada con partículas Delta-Pak™ C18 15 μ m con tamaño de poro de 100 Å y eluída con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación. Se purificaron de uno a dos mililitros de solución de péptido bruto (10 mg/ml en DMSO al 90%/agua) por inyección. 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: TFA al 0,1% en agua y tampón B: acetonitrilo.

Procedimiento general para 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 x 250 mm cargada con partículas ODS-AQ de 5 μ m con un tamaño de poro 120 Å y eluída con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación después del preequilibrado en las condiciones de partida durante 7 minutos. Los eluyentes fueron tampón A: TFA al 0,1% en

agua y el tampón B: acetonitrilo. La velocidad de flujo para todos los gradientes fue de 1 ml/min. *F-Bak*: Péptido Sonda Acetil-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2)INR-NH₂

5 La resina Fmoc-Rink amida MBHA se extendió utilizando el procedimiento general de síntesis de péptidos para proporcionar el péptido protegido unido a la resina (1,020 g). El grupo Mtt se retiró, 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 RP-HPLC analítica, 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 $m/z = 2137,1 [(M+H)^+]$.

Síntesis Alternativa de la sonda peptídica *F-Bak*: Acetil-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2)INR-NH₂

15 El péptido protegido se ensambló en 0,25 mmoles de resina Fmoc-Rink amida MBHA (Novabiochem) en un sintetizador de péptidos automático Applied Biosystems 433A ejecutando ciclos de acoplamiento FastMoc™ utilizando cartuchos pre-cargados de 1 mmol de aminoácido, excepto para la 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 poniendo 1 mmol de ácido acético en un cartucho y realizando el acoplamiento como se ha descrito anteriormente.

20 La eliminación selectiva del grupo 4-metiltrilito se llevó a cabo haciendo fluir 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. El isómero individual de 6-carboxifluoresceína-NHS 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 la prueba de la ninhidrina. El péptido se escindió de la resina y las cadenas laterales se desprotegeron mediante tratamiento con

25 TFA/agua/fenol/tioanisol/triisopropilsilano:3,6-dioxa-1,8-octanoditiol 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 por medio de cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa y su pureza e identidad se confirmaron mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa analítica y espectrometría de masas de desorción mediante láser asistida por matriz ($m/z = 2137,1 ((M+H)^+)$).

30 Análisis de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo - (TR-FRET)

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 las 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 de 340/35 nm y filtros de emisión de 520/525 (péptido *F-Bak*) y 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. Una Expresión Matemática Exacta Para Describir La Unión Competitiva de Dos Ligandos Diferentes Para Una Molécula de Proteína. FEBS Lett. 1995, 360:111-4).

45 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 peptídica F-Bak Acetil-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) SEQ ID NO: 2 INR-amida)	1	100	Tb-anti-GST	1

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

TABLA 2. K_i unión Bcl-2 (μ M) TR-FRET

Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: K_i Bcl-2 (μ M)	Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: K_i Bcl-2 (μ M)
1 *	0,051449	25	0,372106
2 *	0,082918	26	0,393356
3 *	0,051702	27	0,433996
5	0,176183	28	0,417285
6	0,703735	29	0,339986
7	0,000084	30	0,269175
8 *	0,000064	31	0,138755

Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: Ki Bcl-2 (μM)	Ejemplo Núm,	Unión TR-FRET: Ki Bcl-2 (μM)
9	0,000307	32	0,43792
10 *	0,743178	33	0,000649
11	0,177064	34	0,001791
12	0,392534	35	0,002067
13	0,387693	36 *	0,293805
14	0,408575	39	0,020238
15	0,282112	40	0,000407
16	0,037859	41	0,000053
17	0,356257	42	0,000039
18	0,128531	43	0,046497
19	0,234118	44	0,024776
20	0,048076	45	0,0067348
22	0,188226	46	0,0017502
23	0,447133	47	0,020416
24	0,3421	48	0,001637

* Compuestos que no son de la invención

La constante de inhibición (K_i) es la constante de disociación de un complejo de enzima-inhibidor o de un complejo de proteína/molécula pequeña, en donde la molécula pequeña está inhibiendo la unión de una proteína a otra proteína. Así 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 peptídica Bak BH3 para 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.

Se espera que, debido a que los compuestos que tienen la Fórmula I se unen a Bcl-2, estos tengan también utilidad como ligantes a las 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.

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, neoplasias malignas 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 la el documento PCT US 2004/36770, publicado como documento WO 2005/049593 y el documento PCT US2004/37911, publicado como documento WO 2005/049594 de propiedad común.

La implicación de proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunes y autoinmunes se describe en Current Allergy and Astma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal de Haematology 2000; 110(3), 584-590; Blood 2000, 95(4), 1283-1292; y New England Journal de Medicine 2004, 351(14), 1409-1418.

La implicación de proteínas Bcl-2 en la artritis se describe en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos de propiedad común con Núm. de Serie 60/988,479.

La implicación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo del trasplante de médula ósea se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos de propiedad común con Núm. de Serie 11/941,196.

La expresión en exceso de 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, los tipos hematológicas y de 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

5 broncogénico, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), 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 insensible a hormonas, leiomioma, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas y cáncer de pulmón de células no pequeñas), linfangioendoteliosarcoma, linfagiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluyendo el 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 útero, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o 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 periféricas, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluyendo cáncer de próstata insensible (refractario) a hormonas), 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, el carcinoma de la glándula sudorípara, cáncer testicular (incluyendo cáncer de células germinales testiculares), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilms y similares.

25 También se espera que los compuestos que tienen la fórmula (I) inhiban 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 teratoideo/rabdoide pediátrico atípico del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cánceres pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm pediátrico de histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, cánceres de células pre-B pediátrico (tales como la leucemia), osteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico, y cánceres de células T pediátricos tales como el linfoma y el cáncer de piel y similares.

35 Los trastornos autoinmunes incluyen el síndrome de enfermedad de inmunodeficiencia adquirido (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmune, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, y trombocitopenia, aguda o enfermedad inmune crónica asociada con trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad aterosclerótica/arteriosclerosis, arteriosclerosis, artritis (incluyendo osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad ampollosa autoinmunitaria, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmune 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 (agudo), 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, espondilitis anquilosante asociada a enfermedad pulmonar, 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 autoinmune atrófico, anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, hepatitis autoinmune tipo-1 (hepatitis clásica autoinmune o lupoide), hipoglucemia autoinmune, neutropenia autoinmune, trombocitopenia autoinmune, enfermedad autoinmune de la tiroides, linfoma de células B, rechazo de injerto de hueso, rechazo trasplante de médula ósea (BMT), bronquiolitis obliterante, bloqueo de rama, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta a la inflamación por bypass cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartilago, degeneraciones corticales cerebelares, trastornos cerebelosos, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados a quimioterapia, clamidia, coleostasis, alcoholismo crónico, hepatitis activa crónica, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmune 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 colorrectal (hipogammaglobulinemia variable común), conjuntivitis, enfermedad asociada a enfermedad pulmonar intersticial del tejido conectivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva de Coombs ancho, cardiopatía pulmonar, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmune

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, dermatitis esclerodermia, enfermedades dermatológicas,
 5 dermatomiositis/polimiositis asociadas a enfermedad pulmonar, diabetes, enfermedad arteriosclerótica diabética,
 diabetes mellitus, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía dilatada
 congestiva, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada,
 síndrome de Down en la mediana edad, enfermedad intersticial pulmonar inducida por fármacos, hepatitis inducida
 10 por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos inducidos por fármacos que bloquean la dopamina
 del SNC, receptores, sensibilidad a fármacos, eczema, encefalomiелitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis
 enteropática, epiglotitis, infección por el virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y
 cerebelosos, linfocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich,
 15 trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis, fibrosis pulmonar, sepsis por hongos,
 gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de
 Goodpasture, bocio hipotiroidismo autoinmune (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de
 cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto contra anfitrión, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva,
 20 granulomas debidos a microorganismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad
 de Graves, enfermedad pulmonar asociada a hemosiderosis, leucemia de células pilosas, leucemia de células
 pilosas, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, el rechazo del trasplante de
 corazón, hemocromatosis, neoplasias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome
 25 hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombolítica, 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 hiperkinéticos, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por
 hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos del movimiento hipocinéticos, evaluación del eje hipotálamo-hipofisario-
 30 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 juvenil perniciosa, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi,
 35 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, meningococemia, vasculitis microscópica de los riñones, dolor de cabeza por
 migraña, trastorno multisistémico mitocondrial, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar
 40 asociada a enfermedad del tejido conectivo mixta, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de
 sistemas múltiples (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), 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,
 45 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 de trasplantes de
 órganos, orquitis/epididimitis, procedimientos de orquitis/reversión de vasectomía, organomegalia, artrosis,
 50 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, pénfigoide, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad ateriosclerótica periférica, trastornos
 55 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 post-cardiotomía IM, enfermedad
 pulmonar intersticial postinfecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante
 60 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 Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho,
 enfermedad de Reiter, enfermedad renal por NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperusión, cardiomiopatía
 restrictiva, enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis,
 síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, demencia senil de tipo de cuerpo Lewy, síndrome de sepsis,
 choque 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,
 60 rechazo de trasplante de intestino delgado, autoinmunidad del esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos),
 ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, espondiloartropatía, espondiloartropatía, deficiencia poliglandular
 esporádica de tipo I, deficiencia poliglandular esporádica tipo II, enfermedad de Still, miositis estreptocócica, ictus,
 lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmía simpática, síncope, sífilis del
 sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide
 sistémica de inicio juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada lupus eritematoso sistémico,

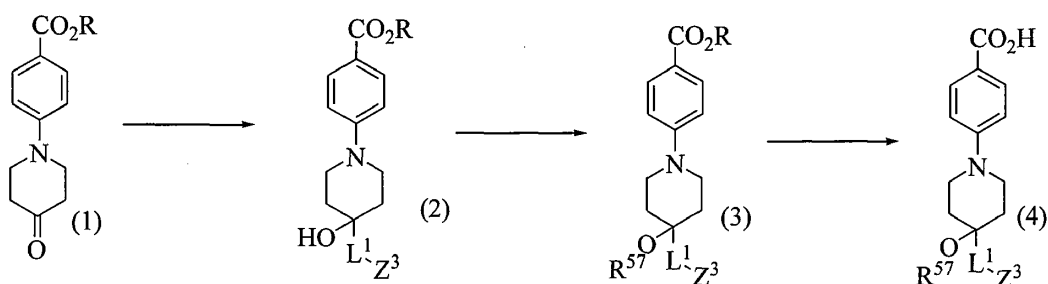
esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, LLA de células T o FAB, enfermedad/arteritis de Takayasu, Telangiectasia, enfermedades mediadas por Tipo Th2 y Tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de choque tóxico, trasplantes, trauma/hemorragia, hepatitis autoinmune de tipo 2 (hepatitis por anticuerpo anti-LKM), resistencia a la insulina de tipo B con acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía asociada a colitis ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, sepsis urinaria, urticaria, uveítis, enfermedades valvulares del corazón, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, enfermedad hepática aguda con vitiligo, infecciones víricas y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a cirrosis, 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 Método Experimental

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-ftalazino-diil 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 fluorenilmetoxycarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,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.

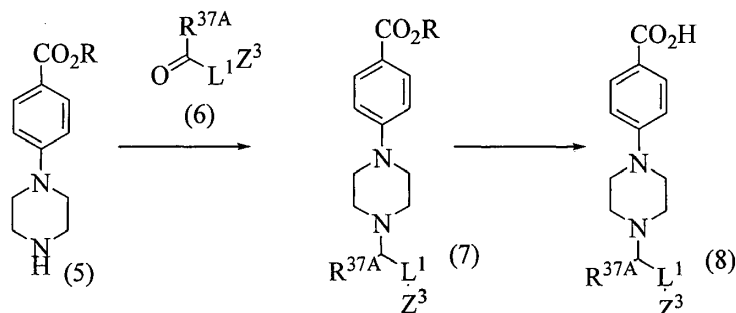
Los siguientes esquemas se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta descripción. Los compuestos de esta descripción se pueden preparar por medio de procedimientos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran en la presente memoria. Se pretende que se entienda que el orden de las etapas en los procedimientos se puede variar, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción se pueden sustituir por los mencionados específicamente, y que los radicales vulnerables pueden protegerse y desprotegerse, según sea necesario.

ESQUEMA 1



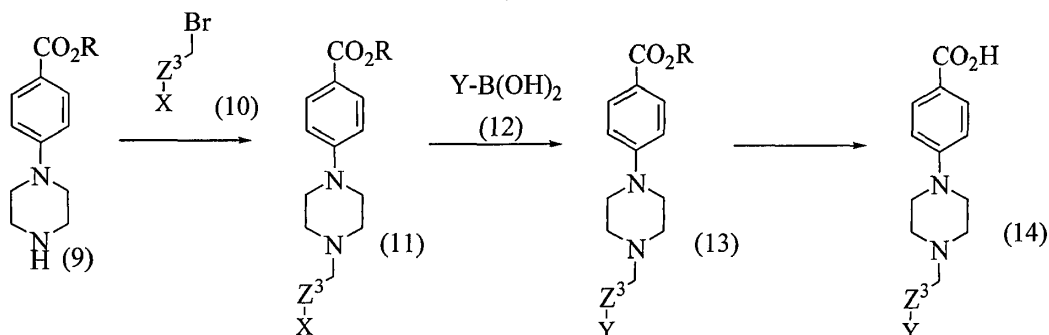
Los compuestos de Fórmula (4) se pueden preparar como se muestra en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar compuestos de Fórmula I, que son representativos de los compuestos de la presente descripción. Los compuestos de Fórmula (1) en donde R es alquilo, se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (2) utilizando Z³L¹MgX¹, en donde X¹ es un haluro, en un disolvente tal como, pero no limitado a 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 R⁵⁷X², en donde X² es un haluro y R⁵⁷ se describe como en la presente memoria. Los compuestos de Fórmula (3), cuando se tratan con NaOH acuoso o LiOH, proporcionarán compuestos de Fórmula (4).

ESQUEMA 2



- 5 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 los 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
- 10 (8) se pueden preparar a partir de los compuestos de Fórmula (7) como se describe en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar los compuestos de Fórmula I.

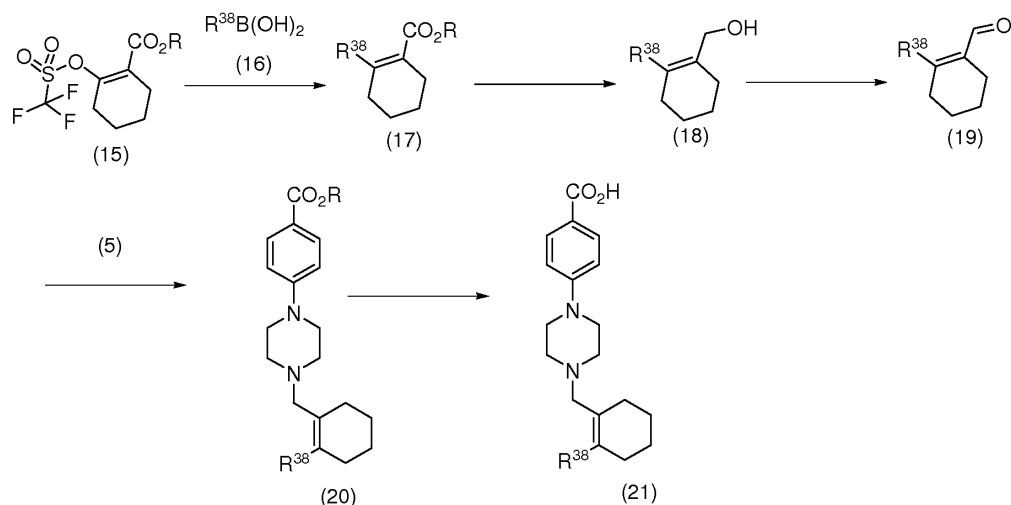
ESQUEMA 3



- 15 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, diisopropilamina y similares. Los compuestos de Fórmula (13), en donde Y se describe como en la presente memoria para los sustituyentes en Z^3 , se puede preparar a partir de los compuestos de Fórmula (11) y los
- 20 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 compuestos de Fórmula (13) como se describe en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar los compuestos de Fórmula I.

25

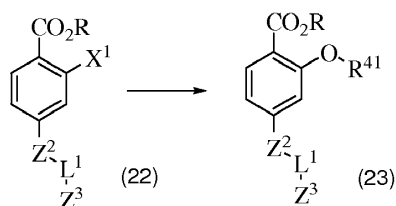
ESQUEMA 4



5 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 R³⁸ se describe como 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 LiAlH₄ 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 8 para preparar los compuestos de Fórmula 1.

20

ESQUEMA 5

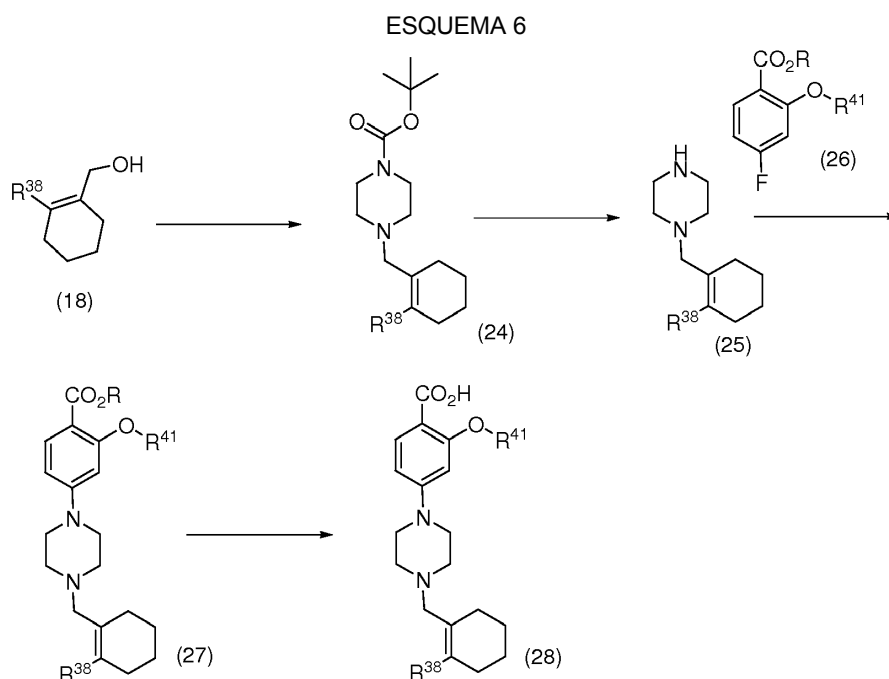


25

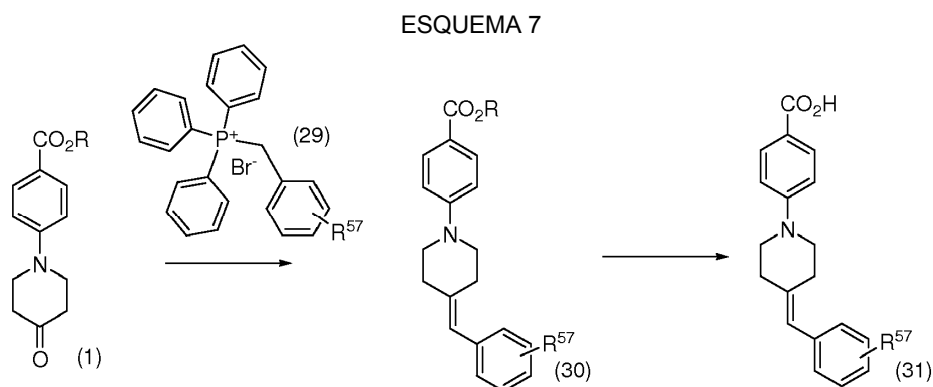
Como se muestra en el ESQUEMA 5, los compuestos de Fórmula (22), en donde R es alquilo, se pueden convertir en LOS compuestos de Fórmula (23) haciendo reaccionar los primeros, en donde X¹ es Cl, Br, I, o CF₃SO₃⁻, y los compuestos de Fórmula R⁴¹-OH y un catalizador, con o sin una primera base. Los ejemplos de los catalizadores incluyen complejo de trifluorometanosulfonato de cobre(I)-tolueno, PdCl₂, Pd(OAc)₂, y Pd₂(dba)₃. Los ejemplos de las primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletamina, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, y mezclas de los mismos.

30

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 R⁴¹-OH con una primera base. Los ejemplos de primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletamina, Cs₂CO₃, Na₂CO₃, K₃PO₄, y mezclas de los mismos.

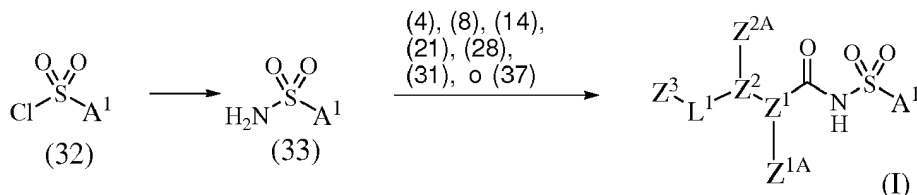


- 5 Los compuestos de Fórmula (18) se pueden hacer reaccionar con cloruro de mesilo y una base tal como, pero no limitados a trietilamina, seguido de N-t-butoxicarbonilpiperazina, para proporcionar los compuestos de Fórmula (24). Los compuestos de Fórmula (25) se pueden preparar haciendo reaccionar los 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 HK_2PO_4 para proporcionar los 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 compuestos de Fórmula (27) como se describe en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar los compuestos de Fórmula I.



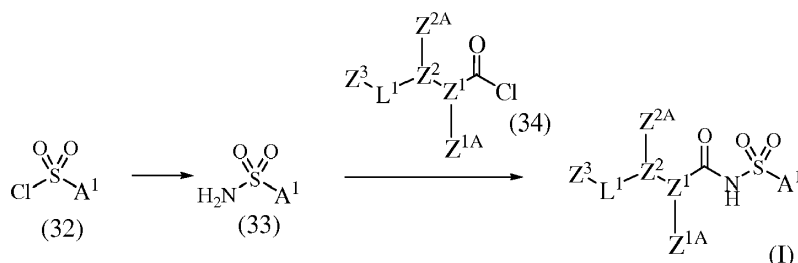
- 15 Como se muestra en el ESQUEMA 7, los compuestos de Fórmula (1) se pueden hacer reaccionar con un bromuro de trifetilfosfonio apropiado de Fórmula (29) y una base tal como, pero no limitada a hidruro de sodio o n-butil-litio para proporcionar los compuestos de Fórmula (30). La reacción se realiza típicamente en un disolvente tal como THF o DMSO. Los compuestos de Fórmula (31) se pueden preparar a partir de compuestos de Fórmula (30) como se describe en el ESQUEMA 1, y se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 8 para preparar los compuestos de Fórmula I.

ESQUEMA 8



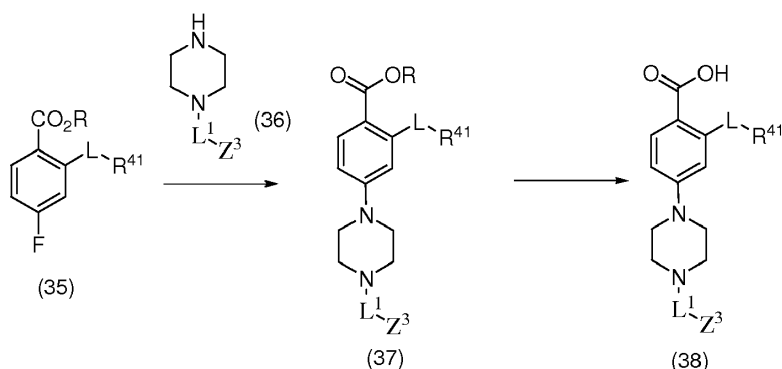
5 Como se muestra en el ESQUEMA 8, los compuestos de Fórmula (32), que se pueden preparar como se describe en la presente memoria, se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (33) haciendo reaccionar los primeros con amoníaco. Los compuestos de Fórmula (33) se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar los primeros y los compuestos de Fórmula (4), (8), (14), (21), (28), (31), o (37) y un agente de acoplamiento, con o sin una primera base. Los ejemplos de los agentes de acoplamiento incluyen hidrocloruro de 1-metil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol, y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio. Los ejemplos de las primeras bases incluyen trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina, y mezclas de los mismos.

ESQUEMA 9



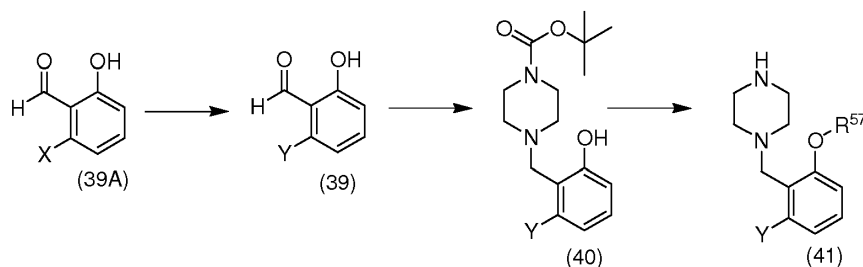
15 Los compuestos de Fórmula (33), preparados como se describe en el ESQUEMA 1, también se pueden convertir en los compuestos de Fórmula (I) haciendo reaccionar los primeros y los compuestos de Fórmula (34) y una primera base. Los ejemplos de primeras bases incluyen, pero no están limitados a hidruro de sodio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, 4-(dimetilamino)piridina, y mezclas de los mismos.

ESQUEMA 10



25 Como se muestra en el ESQUEMA 10, los compuestos de Fórmula (35), en donde L es un enlace, alquilo, O, S, S(O), S(O)₂, NH, etc., 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 8 para preparar los compuestos de Fórmula I.

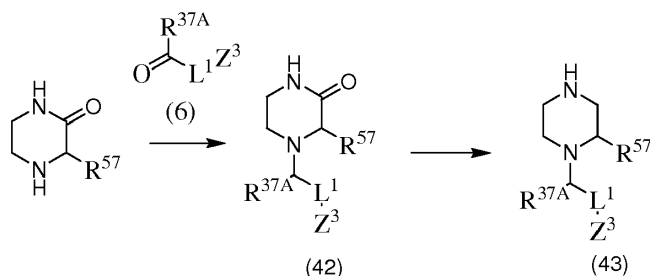
ESQUEMA 11



Los compuestos de Fórmula (39), en donde Y se describe como en la presente memoria para los sustituyentes en Z^3 , se puede 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 $R^{57}X$, en donde X es un haluro, y NaH en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, y a continuación, el material resultante puede ser tratado con trietilsilano y ácido trifluoroacético en diclorometano. Los compuestos de Fórmula (41) se pueden utilizar como se describe en el ESQUEMA 10 en donde L^1-Z^3 es el mostrado en la Fórmula (41).

15

ESQUEMA 12



Como se muestra en el ESQUEMA 12, las piperazin-2-onas sustituidas en donde R^{57} es alquilo, se pueden hacer reaccionar con los compuestos de Fórmula (6) 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 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 10 en donde L^1-Z^3 es el mostrado en la Fórmula (43).

25

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 5,06 (5 de junio de 2001, 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).

30

Los compuestos de los siguientes ejemplos son compuestos de la invención, excepto para los compuestos de los Ejemplos 1-3, 8, 10 y 36-38 que se presentan con fines comparativos.

35 Ejemplo 1

4-[4-(ciclohexilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il]-N-[[5-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-4-nitrotien-2-il]sulfonyl]benzamida

40 Ejemplo 1A

(R)- 4-(dimetilamino)-1-hidroxi-4-oxobutan-2-ilcarbamato de bencilo

Una solución de 3-(S)-((carbocencilo)amino)-y-butirolactona (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito por McGarvey, G.J.; Williams, J.M.; Hiner, R.N.; Matsubara, Y.; Oh, T. J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4943-4952, 7,72 g) in THF (100 mL) se saturó con dimetilamina gaseosa, se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, y

45

se concentró. El residuo se filtró a través de un tapón de gel de sílice eluyendo con 50% acetona en hexanos para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 1B

5

(R)-4-(dimetilamino)-4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilcarbamato de bencilo

Una solución de Ejemplo 1A (8,45 g) en tolueno (15 mL) se trató con tributilfosfina (9,76 mL), y disulfuro de difenilo (7,30 g) y se calentó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 0 a 50% en hexanos para proporcionar el producto deseado.

10

Ejemplo 1C

15 (R)-3-amino-N,N-dimetil-4-(feniltio)butanamida

Una suspensión del Ejemplo 1B (10,60 g) en 50 mL de HBr al 30%/ácido acético se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción homogénea resultante se concentró, se diluyó con agua (200 mL) y HCl al 5% (100 mL), y se lavó con éter dietílico (3x). La fase acuosa se ajustó a pH ~8-9 con Na₂CO₃ sólido y se extrajo con diclorometano (5x). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron para proporcionar el producto deseado.

20

Ejemplo 1D

25 (R)-N¹,N¹-dimetil-4-(feniltio)butano-1,3-diamina

Una solución del Ejemplo 1C (8,68 g) en THF (200 mL) se trató con BH₃-sulfuro de dimetilo (18,2 mL) a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, se trató lentamente con metanol (20 mL), seguido de HCl 2N (50 mL), se agitó durante la noche, y se concentró. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con NH₃ al 5%/CH₃OH 7N en diclorometano para proporcionar el producto deseado.

30

Ejemplo 1E

35 (R)-5-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-4-nitrotiofeno-2-sulfonamida

La 2-cloro-3-nitrotiofeno-5-sulfonamida (2,18 g), Ejemplo 1D (1,14 g), y trietilamina (1 g) se agitaron en dioxano (30 mL) a 90°C durante 24 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de NaH₂PO₄ y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se trituró en acetato de etilo.

35

Ejemplo 1F

40 4-(4-(ciclohexilmetil)-4-hidroxipiperidin-1-il)benzoato de etilo

Una solución de bromuro de ciclohexilmetilmagnesio (1,90 mL de una solución 2M en THF) a -78°C se trató con 4-(4-oxo-1-piperidinil)benzoato de etilo (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis 1981, 606-608, 0,30 g), y se dejó que se templara a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y NH₄Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% para proporcionar el producto.

45

50

Ejemplo 1G

4-(4-(ciclohexilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoato de etilo

Una solución del Ejemplo 1F (380 mg) en THF (5 mL) se trató con NaH (96 mg, dispersión en aceite mineral al 60%), se calentó a 50°C durante 2 horas, y se trató con hexametilfosforamida (1 mL) seguido de MeI (1 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a 0°C, y se diluyó con una solución acuosa saturada de NaHSO₄ (10 mL). La mezcla bifásica resultante se separó, la fase acuosa se extrajo dos veces con éter, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera. Después de secar sobre MgSO₄, la mezcla se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 15% en hexanos.

55

60

Ejemplo 1H

ácido 4-(4-(ciclohexilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoico

Una solución del Ejemplo 1G (300 mg) en dioxano (5 mL) se trató con NaOH 1N (2 mL), se agitó durante la noche, se aciduló con HCl 1N, se extrajo con acetato de etilo (3x), se secó (MgSO₄), y se filtró. La concentración de producto filtrado proporcionó el producto deseado.

Ejemplo 1I

4-[4-(ciclohexilmetil)-4-metoxipiperidin-1-il]-N-[[5-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-4-nitrotien-2-il]sulfonyl]benzamida

El Ejemplo 1E (60 mg), el Ejemplo 1H (65 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (65 mg), y 4-dimetilaminopiridina (22 mg) se agitaron en CH₂Cl₂ (4 mL) durante 24 horas. La reacción se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo de 50 a 100% en hexanos seguido de trietilamina/metanol/acetato de etilo 1/10/89. RMN H¹ (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,06 (s ancho, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,26 (dd, 2H), 7,11 (t, 1H), 6,84 (d, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,97 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,43 (s, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,17 (m, 6H), 0,94 (m, 2H).

Ejemplo 2

N-[[5-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-4-nitrotien-2-il]sulfonyl]-4-[4-metoxi-4-(3-metilbencil)piperidin-1-il]benzamida

Ejemplo 2A

4-(4-hidroxi-4-(3-metilbencil)piperidin-1-il)benzoato de etilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de cloruro de 3-metilbencilmagnesio por bromuro de ciclohexilmetilmagnesio en el Ejemplo 1F.

Ejemplo 2B

4-(4-metoxi-4-(3-metilbencil)piperidin-1-il)benzoato de etilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 2A por el Ejemplo 1F en el Ejemplo 1G.

Ejemplo 2C

ácido 4-(4-metoxi-4-(3-metilbencil)piperidin-1-il)benzoico

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 2B por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 2D

N-[[5-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-4-nitrotien-2-il]sulfonyl]-4-[4-metoxi-4-(3-metilbencil)piperidin-1-il]benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 2C por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H¹ (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,00 (s ancho, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,26 (dd, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,89 (m, 3H), 6,82 (d, 2H), 4,05 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,32 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,17 (s, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,74 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,07 (m, 2H), 1,67 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).

Ejemplo 3

N-[[5-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-4-nitrotien-2-il]sulfonyl]-4-[4-(3,3-difenilprop-2-enil)piperazin-1-il]benzamida

Ejemplo 3A

4-(4-(3,3-difenilalil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

Una suspensión de 4-piperazin-1-ilbenzoato de etilo (1,36 g) y 3,3-difenilacrilaldehído (1,56 g) en diclorometano (10 mL) y metanol (10 mL) se trató con cianoborohidruro soportado sobre polímero (2,47 mmol/g, 6 g), se sacudió a temperatura ambiente durante 24 horas, y se filtró. La resina se lavo con diclorometano/metanol 1:1 (10 mL x 3) y los

productos filtrados combinados se concentraron. El producto concentrado se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 10% a 50%/hexanos para proporcionar el producto deseado.

5 Ejemplo 3B

ácido 4-(4-(3,3-difenilalil)piperazin-1-il)benzoico

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 3A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

10

Ejemplo 3C

N-[[5-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-[(feniltio)metil]propil)amino)-4-nitrotien-2-il]sulfonil]-4-[4-(3,3-difenilprop-2-enil)piperazin-1-il]benzamida

15

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 3B por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H¹ (500MHz, DMSO-d₆) δ 10,25 (s ancho, 1H), 9,08 (s ancho, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,30 (d, 2H), 7,20-7,29 (m, 5H), 7,16 (m, 3H), 6,84 (d, 2H), 6,22 (t, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,32 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,42 (s, 6H), 2,07 (m, 2H).

20

Ejemplo 4

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[2-(feniltio)etil]amino}piperidin-1-il)sulfonil]benzamida

25 Ejemplo 4A

4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo

30

Una suspensión de piperazina (129,2 g, 1,5 mol), 4-fluorobenzoato de etilo (84 g, 0,5 mol), y carbonato de potasio (103,65 g, 0,75 mol) en DMSO (200 mL) se agitó a 120°C en N₂ durante seis horas. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se vertió en agua (800 mL), se agitó durante 30 minutos. El producto deseado se recogió mediante filtración y se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

35

Ejemplo 4B

4-(4-(2-bromobencil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

40

Una solución del Ejemplo 4A (23,43 g, 100,0 mmoles), bromuro de 2-bromobencilo (26,24 g, 105,0 mmoles) y diisopropiletilamina (20,94 mL, 120,0 mmoles) en acetonitrilo (200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El precipitado resultante se recogió mediante filtración para proporcionar el producto deseado, que se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 4C

45

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

50

Una suspensión del Ejemplo 4B (13,83 g, 34,3 mmoles), ácido 4-clorofenilborónico (7,04 g, 45,0 mmoles), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,481 g, 0,686 mmoles, 2% en moles) y Na₂CO₃ acuoso 2M (22,5 mL, 45,0 mmoles) en dimetoxietano/H₂O/etanol (7:3:2, 200 mL) se calentó a 90°C durante 4,5 horas y se diluyó con acetato de etilo (200 mL). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo de 5% a 40%/hexanos para proporcionar el producto deseado.

55

Ejemplo 4D

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

60

Una suspensión del Ejemplo 4C (13,0 g, 29,9 mmoles) y monohidrato de LiOH (3,78 g, 90,0 mmoles) en dioxano (250 mL) y agua (100 mL) se calentó a 95°C durante 16 horas, se concentró hasta sequedad, se trató con agua (600 mL), se calentó a 80°C, y se filtró. El producto filtrado se trató con HCl 1M (90 mL) y el precipitado resultante se recogió mediante filtración y se secó para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 4E

4-oxopiperidin-1-ilsulfonilcarbamato de terc-butilo

Se añadió isocianato de clorosulfonilo (1,044 g, 7,353 mmoles) a diclorometano (20 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C. Se añadió *tert*-butanol (544 mg, 7,353 mmoles) en diclorometano (3 mL) y, la solución se agitó a 0°C durante 30 minutos. Esta solución se añadió a continuación a un matraz separado que contenía hidrocloruro de 4-piperidona (1,00 g, 7,353 mmoles) y trietilamina (3,1 mL, 22,059 mmoles) en diclorometano (20 mL), que se había enfriado a 0°C. Después de la adición, se dejó que la solución se templara a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. La mezcla se repartió entre diclorometano y cloruro de amonio acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con diclorometano tres veces, y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0% en diclorometano aumentando a acetato de etilo al 20% en diclorometano.

Ejemplo 4F

4-oxopiperidin-1-sulfonamida

El Ejemplo 4E (500 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (4 mL), se trató con HCl 4M (4 mL), y se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice con acetonitrilo al 0% (diclorometano) aumentando a acetonitrilo al 40% (diclorometano).

Ejemplo 4G

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-N-(4-oxopiperidin-1-il)sulfonil)benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4F por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I.

Ejemplo 4H

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[2-(feniltio)etil]amino}piperidin-1-il)sulfonil]benzamida

El Ejemplo 4G (100 mg, 0,176 mmoles), 2-(feniltio)etanamina (30 mg, 0,194 mmoles), triacetoxiborohidruro de sodio (56 mg, 0,264 mmoles), y ácido acético (11 µL, 0,194 mmoles) se añadieron a 1,2-dicloroetano (2 mL) y se mezclaron a temperatura ambiente durante seis horas. El disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se trató con agua. El precipitado se filtró, se secó, se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol con un par de gotas de trietilamina, y se purificó mediante HPLC preparativa en una columna AXIA de 100Å (30 mm x 75 mm) Phenomenex Luna C8(2)5 µm. Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/min (A al 10% 0-0,5 min, gradiente lineal de A al 10-95% 0,5-7,0 min, A al 95% 7,0-10,0 min, gradiente lineal de A al 95-10% 10,0-12,0 min). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,53 (s ancho, 1H), 8,92 (s ancho, 2H), 7,76 (d, 2H), 7,70 (s ancho, 1H), 7,48 (m, 4H), 7,38 - 7,26 (m, 7H), 7,24 - 7,17 (m, 1H), 4,18 (s ancho, 2H), 3,74 (d, 4H), 3,21 - 3,16 (m, 6H), 3,08 (s ancho, 4H), 2,87 (t, 4H), 2,04 (d, 2H), 1,48 (m, 2H).

Ejemplo 5

N-[(4-{acetil[2-(feniltio)etil]amino}piperidin-1-il)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida

El Ejemplo 4H (30 mg, 0,0426 mmoles), anhídrido acético (4,3 mg, 0,0426 mmoles), y trietilamina (18 µL, 0,128 mmoles) se añadieron a diclorometano (1 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se eliminó a vacío, se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol, y se purificó mediante HPLC preparativa una columna AXIA de 100Å (30 mm x 75 mm) Phenomenex Luna C8(2)5 µm. Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/min (A al 10% 0-0,5 min, gradiente lineal de A al 10-95% 0,5-7,0 min, A al 95% 7,0-10,0 min, gradiente lineal de A al 95-10% 10,0-12,0 min). RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,50 (s ancho, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,52 (d, 4H), 7,40 (t, 4H), 7,35 - 7,25 (m, 3H), 7,18 (dt, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,26 (s ancho, 2H), 3,96 (t, 1H), 3,75 (d, 4H), 3,28 (dt, 4H), 3,10 - 2,85 (m, 8H), 2,04 (s, 2H), 1,88 (s, 1H), 1,75 - 1,56 (m, 4H).

Ejemplo 6

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{[2-(feniltio)etil]amino}piperidin-1-il)sulfonil]benzamida

El Ejemplo 4H (30 mg, 0,0426 mmoles), formaldehído (solución en agua al 37%, 10 µL, 0,128 mmoles), y triacetoxiborohidruro de sodio (14 mg, 0,0639 mmoles) se añadieron a acetonitrilo (0,8 mL) y agua (0,2 mL). El disolvente se eliminó a vacío, se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol, y se purificó mediante HPLC preparativa una columna AXIA de 100Å (30 mm x 75 mm) Phenomenex Luna C8(2)5 µm. Se utilizó un gradiente de acetonitrilo (A) y ácido trifluoroacético al 0,1% en agua (B), a una velocidad de flujo de 50 mL/min (A al 10% 0-0,5 min, gradiente lineal de A al 10-95% 0,5-7,0 min, A al 95% 7,0-10,0 min, gradiente lineal de A al 95-10% 10,0-12,0 min).

RMN H¹ (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,32 (s ancho, 1H), 9,84 (s ancho, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,49 (s ancho, 1H), 7,26 (d, 4H), 7,12 (d, 4H), 7,11 - 7,07 (m, 3 H), 6,99 (t, 1H), 6,69 (d, 2H), 3,98 (s ancho, 2H), 3,56 (d, 2H), 3,33 - 3,11 (m, 4H), 3,09 - 2,91 (m, 7H), 2,68 (t, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,72 (d, 2H), 1,38 (s ancho, 2H).

5 Ejemplo 7

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-[(feniltio)metil]propil)amino)-4-nitrotien-2-il]sulfonilo}benzamida

10 Ejemplo 7A

(R)-bencilo 4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilcarbamato de

15 A un matraz de tres bocas de fondo redondo de 100 mL cargado con el Ejemplo 1B (3,75 g, 10,0 mmoles) e hidruro de cloruro de bis(ciclopentadienil)circonio (3,85 g, 15,0 mmoles) se le añadieron 50 mL de THF anhidro a través de una jeringa en argón (el aire del sistema se reemplazó mediante reposición de argón a vacío tres veces). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y ésta se volvió una solución transparente durante la agitación. La TLC mostró que se completaba la reacción y la mezcla se concentró. El residuo se cargó en un lecho de gel de sílice y se lavó con un chorro de hexano/acetato de etilo (1:1, 300 mL). La concentración proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 7B

(R)-4-(isopropil(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilcarbamato de bencilo

25 A un matraz de fondo redondo de 250 mL que contenía el Ejemplo 7A (2,87 g, 8,71 mmoles) se le añadieron 50 mL de 1,2-dicloroetano y metilisopropilamina (1,92 g, 26,25 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (3,0 g, 14,1 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante dos horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con NaOH 2N, agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 7C

(R)-N¹-isopropil-N¹-metil-4-(feniltio)butano-1,3-diamina

35 El Ejemplo 7B (0,56 g, 1,47 mmoles) se disolvió en acetonitrilo (10 mL) y se añadió yoduro de trimetilsililo (400 µL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se sofocó con metanol, se concentró a vacío, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (200 mL) y se lavó con HCl al 1,5% (50 mL) dos veces. Las capas acuosas combinadas se alcalinizaron con NaOH sólido y se extrajeron con acetato de etilo (100 mL x 3). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 7D

(R)-5-(4-(isopropil(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-4-nitrotiofeno-2-sulfonamida

50 A un vial de 20 mL que contenía el Ejemplo 7C (0,43 g, 1,69 mmoles) se le añadió 2-cloro-3-nitrotiofeno-5-sulfonamida (0,409 g, 1,69 mmoles) y DMSO (5 mL) seguido de diisopropiletilamina (1 mL, 5,74 mmoles). La mezcla se agitó a 60°C durante la noche, y la mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄ y evaporar el disolvente, el residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/diclorometano (saturado con NH₃) para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 7E

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-[(feniltio)metil]propil)amino)-4-nitrotien-2-il]sulfonil}benzamida

60 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 11, reemplazando el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1H por el Ejemplo 7D y el Ejemplo 4D, respectivamente. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,98 (m, 1 H), 7,83 (m, 2 H), 7,70 (m, 1 H), 7,52 (m, 4 H), 7,35 (m, 6 H), 7,16 (m, 4 H), 6,96 (m, 2 H), 3,77 (m, 2 H), 3,59 (m, 5 H), 3,21 (m, 7 H), 2,64 (t, 3 H), 2,52 (d, 6 H), 1,19 (d, 4 H).

Ejemplo 8

4-(4-[[2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-(((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-((feniltio)metil)propil]amino)-4-nitrotien-2-il)sulfonil]benzamida

5 Ejemplo 8A

2-(trifluorometilsulfonilo)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

10 A una suspensión en agitación enfriada (0°C) de NaH (0,983 g 60% en aceite mineral, lavada con hexano tres veces) en éter (50 ml) se le añadió 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo (3,2 g, 20,5 mmoles). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de la adición de anhídrido trifluorometanosulfónico (4,2 mL, 25 mmoles). La mezcla se agitó después a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con éter (200 mL) y se lavó con HCl al 5%, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, la evaporación de disolvente proporcionó un producto bruto que se utilizó sin purificación adicional.

15 Ejemplo 8B

2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

20 A una solución del Ejemplo 8A (2,88 g, 10 mmoles), ácido 4-clorofenilborónico (1,88 g, 12 mmoles) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,578 g, 0,5 mmoles) en tolueno (40 ml) y etanol (10 ml) se le añadió Na₂CO₃ 2N (10 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó éter (300 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la evaporación de disolvente, el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 3% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

25 Ejemplo 8C

(2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enil)metanol

30 A una solución del Ejemplo 8B (1,6 g, 6,38 mmoles) en éter (20 mL) se le añadió LiAlH₄ (1,2 g, 32 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. La mezcla se aciduló cuidadosamente con HCl al 5% y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. después de la evaporación, el producto bruto se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

35 Ejemplo 8D

2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enocarbaldehído

40 A una solución de cloruro de oxalilo (1,1 g, 8,63 mmoles) en diclorometano (30 ml) a -78°C se le añadió dimetilsulfóxido (6,12 mL, 86 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, y a continuación se añadió una solución del Ejemplo 8C (1,2 g, 5,75 mmoles) en diclorometano (10 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante dos horas antes de la adición de trietilamina (10 mL). La mezcla se agitó durante la noche y se dejó que la temperatura subiera hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter (300 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente y la purificación en columna (acetato de etilo al 5% en hexano) proporcionaron el compuesto del título.

Ejemplo 8E

50 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

A una solución del Ejemplo 8D (100 mg, 0,484mmoles) y el Ejemplo 4A (177 mg, 0,484 mmoles) en 1,2-dicloroetano (10 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (154 mg, 0,726 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con NaOH al 2%, agua y salmuera. Después de secar sobre Na₂SO₄, el disolvente se concentró a vacío, y el residuo se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 8F

60 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

A una solución del Ejemplo 8E (254 mg, 0,457 mmoles) en tetrahidrofurano (4 mL), metanol (2 mL) y agua (2 mL) se le añadió monohidrato de hidróxido de litio (126 mg, 3 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó a continuación con HCl al 5% y se diluyó con acetato de etilo (200 mL). Después

de lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título.

Ejemplo 8G

5 4-(4-([2-(4-clorofenil)ciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-((feniltio)metil)propil)amino)-4-nitrotien-2-il]sulfonil)benzamida

10 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 1I, reemplazando el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1H por el Ejemplo 7D y el Ejemplo 8F respectivamente. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,97 (m, 1 H), 7,83 (m, 2 H), 7,68 (m, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,30 (m, 2 H), 7,17 (m, 5 H), 6,97 (m, 2 H), 3,91 (m, 2 H), 3,66 (m, 3 H), 3,18 (m, 7 H), 2,87 (m, 3 H), 2,64 (t, 3 H), 2,51 (d, 6 H), 2,24 (m, 4 H), 1,72 (m, 3 H), 1,18 (m, 6 H).

Ejemplo 9

15 4-(4-([2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-((feniltio)metil)propil)amino)-4-nitrotien-2-il]sulfonil)benzamida

Ejemplo 9A

20 5,5-dimetil-2-oxociclohexanocarboxilato de metilo

25 A una suspensión de NaH lavado con hexano (0,72 g, 60%, 18 mmoles) en tetrahidrofurano (30 mL) se le añadió una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (2,0 g, 15,6 mmoles) en tetrahidrofurano (20 mL). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añadió carbonato de dimetilo (6,31 mL, 75 mmoles) gota a gota mediante una jeringa. La mezcla se calentó a reflujo durante cuatro horas. La mezcla se aciduló con HCl al 5% y se extrajo con diclorometano (100 mL x 3) y se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la concentración, el producto bruto se cargó en una columna y se eluyó con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

30 Ejemplo 9B

5,5-dimetil-2-(trifluorometilsulfonilo)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

35 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8A sustituyendo 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo por el Ejemplo 9A.

Ejemplo 9C

40 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8B sustituyendo Ejemplo 8A por el Ejemplo 9B.

Ejemplo 9D

45 (2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metanol

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8C sustituyendo Ejemplo 8B por el Ejemplo 9C.

Ejemplo 9E

50 2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8D sustituyendo Ejemplo 8C por el Ejemplo 9D.

55 Ejemplo 9F

4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8E sustituyendo Ejemplo 8D por el Ejemplo 9E.

60

Ejemplo 9G

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8F sustituyendo Ejemplo 8E por el Ejemplo 9F.

Ejemplo 9H

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-(feniltio)metil]propil)amino]-4-nitrotien-2-il}sulfonil}benzamida

El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 1I, reemplazando el Ejemplo 1E y el Ejemplo 1H por el Ejemplo 7D y el Ejemplo 9G, respectivamente. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,96 (m, 1 H), 7,83 (m, 2 H), 7,67 (m, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,29 (m, 2 H), 7,17 (m, 6 H), 6,97 (m, 2 H), 3,90 (m, 2 H), 3,61 (m, 8 H), 3,19 (m, 3 H), 2,65 (m, 3 H), 2,23 (m, 5 H), 2,04 (m, 2 H), 1,48 (m, 2 H), 1,19 (m, 6 H), 1,00 (s, 6 H).

Ejemplo 10

N-{[(5Z)-5-(acetilimino)-4-metil-4,5-dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-il]sulfonil}-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y (Z)-N-(3-metil-5-sulfamoil-1,3,4-tiadiazol-2(3H)-iliden)acetamida por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (300MHz, DMSO- d_6) δ 7,74 (d, 2H), 7,48 (m, 5H), 7,38 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 6,83 (d, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,40 (m, 4H), 1,82 (s, 6H).

Ejemplo 11

N-{[2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida

Ejemplo 11A

N-(4-metil-5-sulfamoiltiazol-2-il)acetamida

El cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazolo-5-sulfonilo (0,50 g, 1,96 mmoles) se disolvió en THF (7 mL), se enfrió a 0°C, y se le añadió NH_4OH concentrado (0,7 mL). Al cabo de 3 horas la reacción se concentró, se diluyó con agua, y se extrajo con $CHCl_3$ /metanol. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . La filtración y la concentración proporcionaron el producto que se utilizó en el Ejemplo 11B.

Ejemplo 11B

N-{[2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]sulfonil}-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 11A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I, excepto que aquí la purificación se realizó mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ , y eluyendo con un gradiente de CH_3CN al 20-100% frente a TFA al 0,1% en agua, proporcionando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,60 (s, 1H), 12,30 (s muy ancho, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,85 (s ancho, 1H), 3,40-2,80 (envoltura, 8H), 2,52 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

Ejemplo 12

N-({5-[(benzoilamino)metil]tien-2-il}sulfonil)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida

Ejemplo 12A

N-((5-sulfamoiltiofen-2-il)metil)benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de cloruro de 5-(benzamidometil)tiofeno-2-sulfonilo por cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazolo-5-sulfonilo en el Ejemplo 11A.

Ejemplo 12B

N-({5-[(benzoilamino)metil]tien-2-il}sulfonil)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 12A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,20 (s muy ancho, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 9,26 (t, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,79 (m, 3H), 7,67 (d, 1H), 7,51 (m, 7H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,64 (d, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,85 (s ancho, 1H), 3,40-2,80 (envoltura, 8H).

Ejemplo 13

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]benzamida

- 5 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y 6-cloroimidazo[2,1-b]tiazolo-5-sulfonamida por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (s muy ancho, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,85 (s ancho, 1H), 3,40-2,80 (envoltura, 8H).

10 Ejemplo 14

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-(morfolin-4-ilsulfonil)benzamida

- 15 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y morfolino-4-sulfonamida por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,58 (s ancho, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,96 (d, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,85 (s ancho, 1H), 3,61 (m, 4H), 3,40-2,80 (envoltura, 8H), 3,25 (m, 4H).

20 Ejemplo 15

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]benzamida

- 25 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y 2,4-dimetiltiazolo-5-sulfonamida por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,40 (s muy ancho, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,85 (s ancho, 1H), 3,40-2,80 (envoltura, 8H), 2,65 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

30 Ejemplo 16

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-fenil-5-(trifluorometil)tien-3-il] sulfonil]benzamida

Ejemplo 16A

- 35 4-fenil-5-(trifluorometil)tiofeno-3-sulfonamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de cloruro de 4-fenil-5-(trifluorometil)tiofeno-3-sulfonilo por cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazolo-5-sulfonilo en el Ejemplo 11A.

40

Ejemplo 16B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-fenil-5-(trifluorometil)tien-3-il]sulfonil]benzamida

- 45 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 16A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,85 (s muy ancho, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 8,80 (s, 1H), 7,77 (s ancho, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,53 (m, 4H), 7,40 (m, 3H), 7,35 (m, 3H), 7,16 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,85 (s ancho, 1H), 3,40-2,80 (envoltura, 8H).

50

Ejemplo 17

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]benzamida

55 Ejemplo 17A

5-fluoro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida

- 60 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de cloruro de 5-fluoro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonilo por cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazolo-5-sulfonilo en el Ejemplo 11A.

Ejemplo 17B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 17A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 11, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,60 (s muy ancho, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 8,12 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,52 (m, 4H), 7,46 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,85 (s ancho, 1H), 3,40-2,80 (envoltura, 8H), 2,66 (s, 3H).

Ejemplo 18

N-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida

Ejemplo 18A

benzo[d]tiazolo-2-sulfonamida

La benzo[d]tiazolo-2-sulfonamida se preparó como describen Roblin, Jr, R. O.; Clapp, J. W., en J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 4890-4892.

Ejemplo 18B

N-(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 18A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 11, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (500MHz, DMSO- d_6) δ 11,79 (s ancho, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,74 (s ancho, 1H), 7,55 (m, 6H), 7,40 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,90 (m, 2H).

Ejemplo 19

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-(tien-2-ilsulfonil)benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y tiofeno-2-sulfonamida por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 11, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (500MHz, DMSO- d_6) δ 12,33 (s ancho, 1H), 8,02 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,54 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,33 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,91 (m, 2H).

Ejemplo 20

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil]benzamida

Ejemplo 20A

5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-sulfonamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de cloruro de 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-sulfonilo por cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazolo-5-sulfonilo en el Ejemplo 11A.

Ejemplo 20B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil]benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 20A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 11, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (s muy ancho, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,75 (s ancho, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,85 (s ancho, 1H), 3,40-2,80 (envoltura, 8H), 2,78 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Ejemplo 21

4-{[(4-14-{(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoil)amino]sulfonil}-5-metil-1,2-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Ejemplo 21A

5-metil-1,2-difenil-4-sulfamoil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 5-(clorosulfonyl)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo por cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazolo-5-sulfonyl en el Ejemplo 11A.

Ejemplo 21B

5 4-[[4-(4-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)benzoil]amino]sulfonyl]-5-metil-1,2-difenil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo

10 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 21A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,70 (s ancho, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,77 (s ancho, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,40 (m, 6H), 7,27 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 4,00 (q, 2H), 3,85 (s ancho, 1H), 3,40-2,80 (envoltura, 8H), 2,35 (s, 3H), 0,90 (t, 3H).

15 Ejemplo 22

5-[[4-(4-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-ilo)benzoil]amino]sulfonyl]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

20 Ejemplo 22A

1-metil-5-sulfamoyl-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

25 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 5-(clorosulfonyl)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo por cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazolo-5-sulfonyl en el Ejemplo 11A.

Ejemplo 22B

30 5-[[4-(4-(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)benzoil]amino]sulfonyl]-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo

35 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 22A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,90 (s ancho, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,55 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s ancho, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,40-2,80 (envoltura, 8H).

Ejemplo 23

40 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)isoxazol-4-il]sulfonyl]benzamida

Ejemplo 23A

5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)isoxazol-4-sulfonamida

45 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de cloruro de 5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)isoxazol-4-sulfonyl por cloruro de 2-acetamido-4-metiltiazolo-5-sulfonyl en el Ejemplo 11A.

Ejemplo 23B

50 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)isoxazol-4-il]sulfonyl]benzamida

55 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 23A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,90 (s ancho, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,55 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 7,92 (d, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,85 (s ancho, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,40-2,80 (envoltura, 8H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 24

60 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-cloro-3-metilisotiazol-5-il)sulfonyl]benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 4-cloro-3-metil-isotiazolo-5-sulfonamida por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,36 (s, 3 H), 2,87 - 3,10 (m, 4 H), 3,71 - 3,90 (m, 4 H), 4,33 - 4,50 (m, 2 H), 6,81 - 6,91 (m, 2 H), 7,35 - 7,46 (m, 3 H), 7,47 - 7,63 (m, 4 H), 7,72 - 7,84

(m, 3 H), 9,45 (s, 1 H).

Ejemplo 25

5 N-[(5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida

10 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y 5-bromo-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,60 (s muy ancho, 1H), 9,60 (s muy ancho, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,85 (s ancho, 1H), 3,40-2,80 (envoltura, 8H), 2,66 (s, 3H).

Ejemplo 26

15 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({5-[(E)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)vinil]tien-2-il}sulfonil)benzamida

20 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 5-(2-[1,2,4]oxadiazol-3-il-vinil)-tiofeno-2-sulfonamida por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,73 - 2,99 (m, 2 H), 3,00 - 3,22 (m, 2 H), 3,73 - 4,03 (m, 4 H), 4,23 - 4,49 (m, 2 H), 6,89 - 6,99 (m, 2 H), 7,26 - 7,45 (m, 4 H), 7,48 - 7,58 (m, 4 H), 7,61 (d, 1 H), 7,71 - 7,83 (m, 5 H), 7,83 - 7,92 (m, 1 H), 9,62 (s, 1 H).

Ejemplo 27

25 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[1-(2-cloroetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]sulfonil]benzamida

30 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 1-(2-cloro-etil)-3,5-dimetil-1H-pirazolo-4-sulfonamida por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- D_6) δ 2,02 - 2,09 (m, 3 H), 2,29 - 2,35 (m, 3 H), 2,77 - 2,97 (m, 2 H), 2,98 - 3,17 (m, 2 H), 3,81 - 4,00 (m, 6 H), 4,28 - 4,45 (m, 4 H), 6,86 - 6,99 (m, 2 H), 7,32 - 7,44 (m, 3 H), 7,48 - 7,60 (m, 4 H), 7,71 - 7,82 (m, 3 H), 9,52 (s, 1 H), 12,01 (s, 1 H).

Ejemplo 28

35 5-[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoil]amino]sulfonil]-N-(1-etilpropil)-1,3,4-tiadiazolo-2-carboxamida

40 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 5-(1-etil-propilcarbamoil)-[1,3,4]tiadiazolo-2-sulfonamida por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,80 (t, 6 H), 1,36 - 1,71 (m, 4 H), 2,37 - 2,45 (m, 1 H), 2,84 - 3,11 (m, 4 H), 3,44 - 3,56 (m, 2 H), 3,71 - 3,92 (m, 2 H), 4,30 - 4,46 (m, 2 H), 6,80 - 6,95 (m, 2 H), 7,29 - 7,44 (m, 3 H), 7,47 - 7,65 (m, 4 H), 7,69 - 7,89 (m, 3 H), 9,45 (s, 1 H), 12,59 - 12,83 (m, 1 H).

Ejemplo 29

45 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]benzamida

50 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo-4-sulfonamida por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,36 (s, 3 H), 2,79 - 2,98 (m, 2 H), 3,00 - 3,19 (m, 2 H), 3,51 - 3,59 (m, 2 H), 3,77 (s, 3 H), 3,84 - 4,03 (m, 2 H), 4,28 - 4,56 (m, 2 H), 6,86 - 7,02 (m, 2 H), 7,30 - 7,45 (m, 3 H), 7,48 - 7,64 (m, 4 H), 7,71 - 7,88 (m, 3 H), 9,53 (s, 1 H).

Ejemplo 30

55 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-nitro-5-piperidin-1-iltien-2-il)sulfonil]benzamida

Ejemplo 30A

4-nitro-5-(piperidin-1-il)tiofeno-2-sulfonamida

60 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de piperidina por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 30B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-nitro-5-piperidin-1-iltien-2-il)sulfonil]benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 30A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (500MHz, DMSO- d_6) δ 11,79 (s ancho, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,39 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,56 (m, 4H), 3,35 (m, 4H), 3,25 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 1,7 (m, 4H), 1,61 (m, 2H).

5
Ejemplo 31

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-isoxazol-5-il-2-furil)sulfonyl]benzamida

10
Ejemplo 31A

5-(isoxazol-5-il)furán-2-sulfonamida

15
Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de cloruro de 5-(isoxazol-5-il)furán-2-sulfonyl por cloruro de 2-acetamido-4-metilazolo-5-sulfonyl en el Ejemplo 11A.

Ejemplo 31B

20
4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-isoxazol-5-il-2-furil)sulfonyl]benzamida

25
Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 31A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,60 (s muy ancho, 1H), 8,76 (d, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,75 (m, 1H), 7,55 (m, 4H), 7,40 (d, 2H), 7,42 (s ancho, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,92 (d, 2H), 4,38 (s ancho, 1H), 3,85 (s ancho, 1H), 3,40-2,80 (envoltura, 8H).

Ejemplo 32

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonyl]benzamida

30
Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 4D por el Ejemplo 1H y 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I, excepto que aquí la purificación se realizó como en el Ejemplo 11B. RMN H^1 (500MHz, DMSO- d_6) δ 12,33 (s ancho, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,40 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 4,27 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

35
Ejemplo 33

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-nitro-5-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]tien-2-il}sulfonyl)benzamida

40
Ejemplo 33A

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

45
El 2,4-difluorobenzoato de etilo (12,75 g), K_3PO_4 (14,54 g) y 5-hidroxiindol (9,12 g) se agitaron a 110°C en diglima (125 mL) durante 24 horas. La reacción se enfrió y se vertió en éter. La solución se lavó tres veces con una solución de NaOH 1 M, y salmuera, y se secó. La solución se concentró después, y el producto bruto se vertió en hexanos, se agitó, y se filtró para proporcionar el producto.

50
Ejemplo 33B

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

55
A una suspensión de NaH lavado con hexano (17 g) en diclorometano (700 mL), se le añadió gota a gota 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona (38,5 g) a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (40 mL). La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se condensó para proporcionar el producto.

60
Ejemplo 33C

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

El Ejemplo 33B (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetrakis(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

(4 x 200 mL) y la mezcla se filtró. La solución en éter combinada se condensó para proporcionar el producto.

Ejemplo 33D

5 (2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

A una mezcla de LiBH₄ (13 g), Ejemplo 33C (53,8 g) y éter (400 mL), se le añadió metanol (25 mL) lentamente por medio de una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se sofocó con HCl 1N enfriando con hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 100 mL). Los extractos se secaron, y se condensaron. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30%/hexanos.

Ejemplo 33E

15 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió cloruro de mesilo (3,11 mL) a través de una jeringa al Ejemplo 33D (10,0 g) y TEA (12,2 mL) en CH₂Cl₂ (300 mL) at 0°C, y la mezcla se agitó durante un minuto. Se añadió N-t-butoxicarbonilpiperazina (8,17 g) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión se lavó con salmuera, se secó, y se condensó. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-20%/hexanos.

Ejemplo 33F

25 1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

El Ejemplo 33E (2,0 g) y trietilsilano (0,3 mL) se agitaron en 40 mL de ácido trifluoroacético durante una hora. La solución se concentró y se recogió en una solución de Na₂CO₃, y la mezcla resultante se extrajo dos veces con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron, y se concentraron.

30 Ejemplo 33G

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El Ejemplo 33A (225 mg), el Ejemplo 33F (240 mg), y HK₂PO₄ (131 mg) se agitaron en dimetilsulfóxido (4 mL) a 135°C durante 24 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 30%/hexanos.

Ejemplo 33H

40 ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 33G por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

45 Ejemplo 33I

4-nitro-5-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)tiofeno-2-sulfonamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 1-(3-aminopropil)pirrolidina por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

50 Ejemplo 33J

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{4-nitro-5-{{3-pirrolidin-1-ilpropil}amino}tien-2-il}sulfonil}benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 33I por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 33H por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H¹ (400MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s, 1H), 9,50 (s ancho, 1H), 9,28 (t, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,40 - 7,35 (m, 4H), 7,15 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,37 (t, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,35 - 3,23 (m, 4H), 3,17 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,18 (t, 2H), 2,00 (m, 8H), 1,84 (m, 2H), 1,44 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 34

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-{{3-(dimetilamino)propil}amino}-4-nitrotien-2-il}sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 34A

5-(3-(dimetilamino)propilamino)-4-nitrotiofeno-2-sulfonamida

- 5 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3-(dimetilamino)-1-propilamina por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

Ejemplo 34B

- 10 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il}-N-{{5-{{[3-(dimetilamino)propil]amino}-4-nitrotien-2-il}sulfonil}-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

- 15 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 34A por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 33H por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (400MHz, DMSO- d_6) δ 10,95 (s, 1H), 9,15 (s ancho, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 4H), 7,03 (d, 2H), 7,01 (dd, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,53 (dd, 1H), 6,31 (t, 1H), 6,15 (d, 1H), 2,94 (m, 6H), 2,72 (s, 2H), 2,63 (m, 6H), 2,20 - 2,12 (m, 8H), 1,94 (m, 4H), 1,37 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

Ejemplo 35

- 20 4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{5-{{[3-morfolin-4-ilpropil]amino}-4-nitrotien-2-il}sulfonil}benzamida

Ejemplo 35A

- 25 5-(3-morfolinopropilamino)-4-nitrotiofeno-2-sulfonamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 3-(4-morfolino)-1-propilamina por el Ejemplo 1D en el Ejemplo 1E.

- 30 Ejemplo 35B

4-(4-{{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-{{5-{{[3-morfolin-4-ilpropil]amino}-4-nitrotien-2-il}sulfonil}benzamida

- 35 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 35A por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 33H por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (400MHz, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 9,45 (s ancho, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 - 7,30 (m, 4H), 7,09 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,80 (dd, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,34 (t, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,62 (t, 4H), 3,30 (m, 2H), 3,02 (t, 4H), 2,78 (s ancho, 2H), 2,54 (m, 6H), 2,25 (m, 4H), 2,14 (t, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

40

Ejemplo 36

N-{{5-{{(1R)-3-(dimetilamino)-1-{{(feniltio)metil}propil}amino)-4-nitrotien-2-il}sulfonil}-4-{{2-(trifluorometil)enciliden}piperidin-1-il}benzamida

45

Ejemplo 36A

4-(4-(2-(trifluorometil)enciliden)piperidin-1-il)benzoato de etilo

- 50 Una suspensión de bromuro de 2-(trifluorometil)encilitrietilfosfonio (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito por J. Chem. Soc. Perkin Trans. I 1995, 18, 2293-2308) (0,737 g) en THF (10 mL) se trató con n-butil litio (724 μ L de una solución 1,6M en hexanos) a 0°C, se trató con 4-(4-oxo-1-piperidinil)benzoato de etilo (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Synthesis 1981, 606-608, 0,32 g), y se templó gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y NH_4Cl acuoso saturado y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$), se filtraron, y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos para proporcionar el producto deseado.

55

Ejemplo 36B

60

ácido 4-(4-(2-(trifluorometil)enciliden)piperidin-1-il)benzoico

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36A por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

Ejemplo 36C

N-[[5-((1R)-3-(dimetilamino)-1-((feniltio)metil)propil)amino)-4-nitrofenil]sulfonil]-4-[[2-(trifluorometil)bencilideno]piperidin-1-il]benzamida

5 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36B por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H¹ (400MHz, DMSO-d₆) δ 9,40 (s ancho, 1H), 8,91 (d, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,49 (s, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,25-3,50 (m, 5H), 2,99 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,74 (s, 6H), 2,64 (s, 6H), 2,44 (m, 2H), 2,27 (m, 2H), 2,11 (m, 2H).

Ejemplo 37

10 4-[[4-((4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metileno)piperidin-1-il]-N-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)sulfonil]benzamida

Ejemplo 37A

15 (4'-clorobifenil-2-il)metanol

Una mezcla de alcohol 2-yodobencílico (11,0 g), ácido 4-clorofenilbencenoborónico (8,5 g), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (800 mg) en Na₂CO₃ (solución 2M, 94 mL) y dioxano (300 mL) se calentó a 80°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió, las capas se separaron, y la capa orgánica se condensó. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 37B

25 2-(bromometil)-4'-clorobifenilo

A una mezcla del Ejemplo 37A (7,9 g) y LiBr (3,45 g) en DMF (100 mL) a 0°C se le añadió PBr₃ (3,77 mL) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se vertió en agua (400 mL), y la mezcla se extrajo con éter (3x 200 mL). Las capas de éter combinadas se lavaron con 3x agua, y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se condensaron para proporcionar el compuesto del título.

Ejemplo 37C

35 bromuro de [(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil](trifenil)fosfonio

Una mezcla del Ejemplo 37B (8,05 g) y trifenilfosfina (7,5 g) en xileno (100 mL) se calentó a 110°C durante una hora. La reacción se enfrió y se filtró, y el sólido se lavó con tolueno, y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título.

40 Ejemplo 37D

4-(1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decan-8-il)benzoato de etilo

45 Se añadieron 4-fluorobenzoato de etilo (36,16 g, 215 mmoles), 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,5]decano (35,40 g, 247 mmoles), y carbonato de potasio (29,72 g, 215 mmoles) a N,N-dimetilacetamida (500 mL) y se calentaron a 100°C durante 16 horas. La solución se enfrió, se filtró, se añadió a HCl 2M y se extrajo con acetato de etilo al 50% (en hexanos). Los extractos orgánicos se lavaron con agua, salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo a 20% (en hexanos) aumentando a acetato de etilo al 30% (en hexanos).

50

Ejemplo 37E

4-(4-oxopiperidin-1-il)benzoato de etilo

55 El Ejemplo 37D (16,23 g, 55,71 mmoles) se disolvió en tolueno (85 mL), y se añadió HCl 1M (85 mL). La solución se calentó a 95°C durante tres horas y se enfrió. Se añadió acetato de etilo al 50% (en hexanos) y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua, a continuación con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se retiró y la sustancia se utilizó sin purificación adicional.

60 Ejemplo 37F

4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metileno)piperidin-1-il)benzoato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 1,617 g, 40,4 mmoles) a dimetilsulfóxido (265 mL) y se calentó a 80°C durante 30 minutos. Se añadió el Ejemplo 37C seguido del Ejemplo 37E mientras se continuaba calentando la

solución a 80°C. El calentamiento a 80°C continuó durante 45 minutos. La solución se enfrió, se añadió a agua, y se extrajo con éter dietílico tres veces. Los extractos en éter se lavaron con agua, a continuación con salmuera, y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10% (en hexanos) aumentando a acetato de etilo al 20% (en hexanos).

Ejemplo 37G

ácido 4-(4-(4'-clorobifenil-2-il)metilene)piperidin-1-il)benzoico

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 37F por el Ejemplo 4C en el Ejemplo 4D.

Ejemplo 37H

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metilen]piperidin-1-il}-N-[(1,1-dioxidotetrahidrotien-3-il)sulfonyl]benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 1,1-dioxido de tetrahidrotiofeno-3-sulfonamida por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 37G por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (400MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (d, 2H), 7,48 (dt, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 4H), 7,31 - 7,23 (m, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,33 (m, 1H), 3,35 - 3,22 (m, 4H), 3,20 - 3,06 (m, 4H), 2,30 (m, 6H).

Ejemplo 38

4- {4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metilen]piperidin-1-il}-N-[(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonyl]benzamida

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 37G por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, 2H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,47 (dt, 2H), 7,41 - 7,33 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,13 (s, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,28 (m, 4H).

Ejemplo 39

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

Ejemplo 39A

4-fluoro-2-fenoxibenzoato de etilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de fenol por 5-hidroxiindol en el Ejemplo 33A.

Ejemplo 39B

4'-clorobifenil-2-carbaldehído

Se añadió 2-bromobenzaldehído (25,05 mL, 40,0 g, 216 mmoles) a tolueno (550 mL) y se desgasificó y se lavó con un chorro de nitrógeno. Se añadieron ácido 4-clorofenilborónico (43,9 g, 281 mmoles), carbonato de sodio 2M desgasificado (757 mL, 1513 mmoles), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,00 g, 4,32 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 2,5 horas, se enfrió, y las fases se separaron. La capa orgánica se extrajo con carbonato de sodio 2M, y la capa acuosa se volvió a extraer con éter etílico. Las porciones orgánicas se combinaron, se secaron con salmuera y a continuación con sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice con acetato de etilo al 3% (en hexanos) aumentando a acetato de etilo al 10% (en hexanos).

Ejemplo 39C

4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 39B por el Ejemplo 7A y 1-(terc-butoxicarbonil)piperazina por metilisopropilamina en el Ejemplo 7B.

Ejemplo 39D

1-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazina

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 39C por el Ejemplo 33E en el Ejemplo 33F.

Ejemplo 39E

5 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoato de etilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 39A por el Ejemplo 33A y 39D por el Ejemplo 33F en el Ejemplo 33G.

10 Ejemplo 39F

ácido 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fenoxibenzoico

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 39E por el Ejemplo 1G en el Ejemplo 1H.

15

Ejemplo 39G

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonyl]-2-fenoxibenzamida

20 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 5-cloro-3-metilbenzo[b]tiofeno-2-sulfonamida por el Ejemplo 1E y el Ejemplo 39F por el Ejemplo 1H en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (400MHz, DMSO- d_6) δ 8,06 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,60 - 7,34 (m, 9H), 7,27 - 7,18 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,16 (s ancho, 4H), 2,54 (s, 3H), 2,43 (s ancho, 4H).

25 Ejemplo 40

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonyl]benzamida

30 Ejemplo 40A

2-(3-clorofenoxi)-4-fluorobenzoato de etilo

35 El 2,4-difluorobenzoato de etilo (6,0 g), K_3PO_4 (7,5 g) y 3-clorofenol (4,1 g) se agitaron a 110°C en diglima (25 mL) durante 24 horas. La mezcla se enfrió y se vertió en éter. La solución se lavó tres veces con una solución de NaOH 1 M, y con salmuera, y se secó. La solución se concentró a continuación. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

Ejemplo 40B

40

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

45 A una suspensión de NaH lavado con hexano (17 g) en diclorometano (700 mL) se le añadió gota a gota 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona (38,5 g) 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 se templó a temperatura ambiente se agitó durante 24 horas. El extracto se lavó con salmuera, se secó y se concentró.

Ejemplo 40C

50 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

El Ejemplo 40B (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetrakis(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, y la mezcla se filtró y se concentró.

55

Ejemplo 40D

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

60 A una mezcla de $LiBH_4$ (13 g), el Ejemplo 40C (53,8 g) y éter (400 mL), se le añadió lentamente metanol (25 mL) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se sofocó con HCl 1N enfriando con hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (3x 100mL). Los extractos se secaron, y se concentraron. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30%/hexanos.

Ejemplo 40E

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

- 5 Se añadió cloruro de mesilo (7,5 mL) a través de una jeringa al Ejemplo 40D (29,3 g) y trietilamina (30 mL) en CH₂Cl₂ (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, y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-20%/hexanos.

10

Ejemplo 40F

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

- 15 El Ejemplo 40E (3,0 g) y trietilsilano (1 mL) se agitaron en diclorometano (30 mL) y ácido trifluoroacético (30 mL) durante 2 horas. La mezcla se concentró, se recogió en éter y se concentró de nuevo.

Ejemplo 40G

- 20 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

- El Ejemplo 40A (1,2 g), el Ejemplo 40F (1,4 g), y HK₂PO₄ (0,9 g) se agitaron en DMSO (2 mL) a 130°C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua, se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. El producto concentrado se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 20%/hexanos.

25

Ejemplo 40H

ácido 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

30

- El Ejemplo 40G (400 mg) se agitó en 12 mL de dioxano/LiOH 2M 5:1 a 90°C durante 7 horas. La solución se enfrió y se concentró. Se añadió agua, y el pH se ajustó a 4 con HCl 1M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró.

- 35 Ejemplo 40I

5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-sulfonamida

- 40 El cloruro de 5,7-dimetil-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-sulfonilo (2,9 g, preparado mediante el método del documento EP142152(A2,A3)) se disolvió en THF (40 mL), se enfrió a 0°C, se concentró, y se añadió NH₄OH (4,0 mL). La reacción se agitó en frío durante 10 minutos, después a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sobrenadante se decantó y los sólidos se repartieron entre agua y CHCl₃/alcohol isopropílico (3/1). La capa acuosa se extrajo dos veces más con CHCl₃/alcohol isopropílico (3/1). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron.

45

Ejemplo 40J

2-(3-clorofenoxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil]benzamida

50

- El Ejemplo 40H (170 mg), el Ejemplo 40I (68 mg), hidrocloreto de 1-etil-3-(3-(dimetilamino)propil)-carbodiimida (113 mg), y 4-dimetilaminopiridina (72 mg) se agitaron en CH₂Cl₂ (3 mL) durante 24 horas. Después de la concentración y de volver a disolver la mezcla en DMSO/metanol, se realizó la purificación mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 μ, y eluyendo con un gradiente de CH₃CN al 20-100% frente a TFA al 0,1% en agua. La sal resultante se neutralizó mediante reparto entre CH₂Cl₂ y NaHCO₃ saturado. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,82 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,13 (s ancho, 4H), 2,80 (s ancho, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,25 (s ancho, 4H), 2,19 (m ancho, 2H), 1,98 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

55

Ejemplo 41

60

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

Ejemplo 41A

4-fluoro-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de etilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 6-fluoro-5-hidroxiindol (preparado mediante el método del documento WO02/12227) por 3-clorofenol en el Ejemplo 40A.

5 Ejemplo 41B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de etilo

10 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 41A por el Ejemplo 40A en el Ejemplo 40G.

Ejemplo 41C

15 ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6-fluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 41B por el Ejemplo 40G en el Ejemplo 40H.

Ejemplo 41D

20 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida

25 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 41C por el Ejemplo 40H en el Ejemplo 40J. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,07 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (d, 3H), 6,59 (dd, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 2,95 (s ancho, 4H), 2,75 (s ancho, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,22 (s ancho, 4H), 2,17 (m ancho, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 42

30 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil]benzamida

Ejemplo 42A

35 2-(6,7-difluoro-1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución de 6,7-difluoro-5-hidroxiindol (preparado mediante el método del documento WO02/12227) por 3-clorofenol en el Ejemplo 40A.

40 Ejemplo 42B

4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6,7-difluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoato de etilo

Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 42A por el Ejemplo 40A en el Ejemplo 40G.

45 Ejemplo 42C

ácido 4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-2-(6,7-difluoro-1H-indol-5-iloxi)benzoico

50 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 42B por el Ejemplo 40G en el Ejemplo 40H.

Ejemplo 42D

55 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil]benzamida

60 Este Ejemplo se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 42C por el Ejemplo 40H en el Ejemplo 40J. RMN H¹ (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,58 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,00 (s ancho, 4H), 2,71 (s ancho, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,20 (s ancho, 4H), 2,17 (m ancho, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Ejemplo 43

(2S)-2-[[5-[[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]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

Ejemplo 43A

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

A una mezcla de 5-bromo-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (15,4 g) en tetrahidrofurano (250 mL) se le añadió hexametildisilazida de litio 1M en tetrahidrofurano (86 mL), y al cabo de 10 minutos, se añadió TIPS-Cl (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 (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

Ejemplo 43B

15 1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-ol

A una mezcla del Ejemplo 43A (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 mL) a -78°C se le añadió *n*-butil litio 2,5 M (30,3 mL). Al cabo de 2 minutos, se añadió borato de trimetilo (11,5 mL), y la mezcla se dejó que se templara a temperatura ambiente a lo largo de 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 bruto se recogió en tetrahidrofurano (200 mL) a 0°C, y se añadió NaOH acuoso 1 M (69 mL), seguido de H₂O₂ acuoso al 30% (8,43 mL), y la solución se agitó durante 1 hora. Se añadió Na₂S₂O₃ (10 g), y el pH se ajustó a 4-5 con HCl concentrado y NaH₂PO₄ sólido. La solución se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-25%/hexanos.

Ejemplo 43C

30 2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla del Ejemplo 43B (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g), y K₃PO₄ (9,32 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 producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2-50%/hexanos.

Ejemplo 43D

40 2-(1H-pirrolol[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 del Ejemplo 43C (1,55 g), Ejemplo 33F (2,42 g), y HK₂PO₄ (1,42 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 1M, y salmuera, y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo de 10 a 50%/hexanos.

Ejemplo 43E

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

El Ejemplo 43D (200 mg) en dioxano (10 mL) y NaOH acuoso 1 M (6 mL) a 50 C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se añadió a una solución de NaH₂PO₄, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, y se concentraron para proporcionar el producto bruto.

55 Ejemplo 43F

2-cloro-4-metiltiazolo-5-sulfonamida

Una solución de cloruro de 2-cloro-4-metiltiazolo-5-sulfonilo (1,0 g) en alcohol isopropílico (10 mL) se enfrió con un baño de hielo. A continuación, se añadió lentamente hidróxido de amonio (2,89 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró, el residuo se mezcló con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 60%-hexano.

Ejemplo 43G

(S)-2-((4-metil-5-sulfamoiltiazol-2-iloxi)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

5 A una solución de (S)-2-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo (123 mg) en tetrahidrofurano anhidro (5 mL) se le añadió hidruro de sodio (dispersión con aceite mineral al 60%, 94 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de adición del Ejemplo 43F (100 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se sofocó con agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo. El producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

10 Ejemplo 43H

(2S)-2-(((5-((4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil)sulfamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

15 Este ejemplo se preparó sustituyendo Ejemplo 43E por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 43G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (500MHz, piridina- d_5) δ 13,00 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,47 (dt, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

20 Ejemplo 44

(2S)-2-(((5-((2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxi)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo

25 Ejemplo 44A

4-fluoro-2-(3-fluoro-2-nitofenoxi)benzoato de metilo

30 A una solución de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g) en tetrahidrofurano (65 ml) se le añadió t-butóxido de potasio (1,979 g) en porciones. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió gota a gota una solución de 1,3-difluoro-2-nitrobenceno (2,338 g) en tetrahidrofurano (15 ml). Al cabo de 1 hora la reacción se calentó a reflujo durante 18 horas. La reacción se sofocó con agua (10 ml), se diluyó con salmuera (75 ml) y se extrajo dos veces con cloruro de metileno (75 ml). El producto bruto se aisló mediante concentración y se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente escalonado de acetato de etilo al 10, 20, 50% en hexano.

Ejemplo 44B

40 2(3-(bis(4-metoxifenil)metilamino)-2-mitrofenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

45 A una solución del Ejemplo 44A (3,82 g) y bis(4-metoxifenil)metanamina (4,51 g) en *N*-metil-2-pirrolidinona (65. ml) se le añadió *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (4,30 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 24 horas. El producto bruto, aislado mediante concentración, se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente escalonado de acetato de etilo al 10, 25, 65 % en hexano.

Ejemplo 44C

50 2-(2-amino-3-(bis(4-metoxifenil)metilamino)fenoxi)-4-fluorobenzoato de metilo

55 A una solución del Ejemplo 44B (2,76 g) en tetrahidrofurano (125 ml) en un frasco de acero inoxidable se le añadió catalizador de níquel (2,76 g). La mezcla se agitó durante 1 hora a 2,04 atm de hidrógeno a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon para eliminar el catalizador y el compuesto del título se obtuvo después de la evaporación del disolvente (2,54 g).

Ejemplo 44D

60 2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1H-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

A una solución Ejemplo 44C (1,25 g) en ortoformiato de trietilo (30 ml) se le añadió ácido clorhídrico concentrado (0,75 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas, se sofocó mediante la adición lenta de una solución saturada de carbonato de sodio al 50% (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). El producto bruto se aisló mediante concentración y se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente escalonado de acetato de etilo al 25, 50, 70% en hexano.

Ejemplo 44E

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 5 Una solución del Ejemplo 44D (500 mg) y piperazina (420 mg) en dimetilsulfóxido (9 ml) se calentó a 100°C durante 3 horas. El producto bruto se aisló mediante concentración y, después de un tratamiento acuoso, se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente escalonado de metanol al 5, 10% en cloruro de metileno.

Ejemplo 44F

10

2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

Este ejemplo se preparó sustituyendo Ejemplo 33D por el Ejemplo 8C en el Ejemplo 8D.

15 Ejemplo 44G

2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 20 A una solución del Ejemplo 44E (430 mg) y el Ejemplo 44F (259 mg) en diclorometano (13 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (323 mg) en porciones. Después de agitar durante 42 horas, la reacción se sofocó lentamente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (80 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (2x70 ml). El producto bruto se aisló mediante concentración y se purificó sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente escalonado de metanol al 0, 2, 10% en cloruro de metileno.

25

Ejemplo 44H

ácido 2-(1-(bis(4-metoxifenil)metil)-1*H*-benzo[d]imidazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

30

A una solución del Ejemplo 44G (545 mg) en una mezcla de metanol (7,50 ml) y tetrahidrofurano (7,50 ml) se le añadió una solución de hidróxido de sodio (269 mg) en agua (3,0 ml). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante 18 horas y se concentró. El residuo se mezcló con agua (100 ml), el pH se ajustó a aprox. 7 con ácido clorhídrico acuoso 1M, y la mezcla se extrajo con 10 % metanol en cloruro de metileno (10 x 50 ml).

35

Ejemplo 44I

8-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetil-1-ciclohexen-1-il]metil]-1-piperazinil]-11*H*-benz[b]imidazo[1,5,4-*ef*][1,5]benzoxazepin-11-ona

40

Una solución del Ejemplo 44G (4,5 g) en diclorometano anhidro (100 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió *N,N*-dimetilformamida catalítica. Esto estuvo seguido de la adición gota a gota de una solución de dicloruro de oxalilo (1,231 ml) en cloruro de metileno anhidro (5 ml). El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se sofocó mediante la adición de hielo (aprox. 150 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La mezcla se diluyó adicionalmente con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (200 ml) y cloruro de metileno (200 ml). El producto bruto se aisló mediante concentración de la capa orgánica y el residuo se purificó sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente escalonado de acetato de etilo al 0, 10, 25,100 % en cloruro de metileno.

45

50 Ejemplo 44J

(2*S*)-2-[[5-[[2-(1*H*-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo

- 55 A una solución del Ejemplo 43G (35 mg) en tetrahidrofurano anhidro (4 mL) se le añadió 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-*a*]azepina (19,95 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió el ejemplo 44I (49,2 mg) y la solución se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró. El residuo se volvió a disolver en dimetilsulfóxido-metanol y se purificó mediante HPLC (columna Waters LC4000 Prep system, C18) utilizando 10 mM de agua-acetonitrilo tamponado con acetato de amonio como fase móvil. RMN ¹H (500MHz, piridina-*d*₅) δ 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,47 (dt, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,98-2,83 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

60

Ejemplo 45

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

5

Ejemplo 45A

2-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-metiltiazolo-5-sulfonamida

10 Este ejemplo se preparó sustituyendo (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol por (S)-2-(hidroximetil)morfolino-4-carboxilato de *tert*-butilo en el Ejemplo 43G.

Ejemplo 45B

15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

20 Este ejemplo se preparó sustituyendo Ejemplo 43E por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 45A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (500MHz, piridina- d_5) δ 13,01 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,52 (dd, 2H), 3,83-3,79 (m, 2H), 3,72-3,70 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 46

25

2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}sulfonil)benzamida

30 Este ejemplo se preparó sustituyendo Ejemplo 45A por el Ejemplo 43G en el Ejemplo 44J. RMN H^1 (500MHz, piridina- d_5) δ 8,56 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 4,54 (dd, 2H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,73-3,70 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,16 (m, 4H), 1,98 (s, 2H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Ejemplo 47

35

(S)-2-((5-(N-(2-(1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil}piperazin-1-il)benzoil)sulfamoyl)-4-metiltiazol-2-iloxi)metil)morfolino-4-carboxilato de *tert*-butilo

Ejemplo 47A

40

4-hidroxi-1H-indazolo-1-carboxilato de *tert*-butilo y 4-hidroxi-2H-indazolo-2-carboxilato de *tert*-butilo

45 Se añadió 4-hidroxiindazol (3,94 g) a tetrahidrofurano (250 mL) y la mezcla se enfrió a 0°C utilizando un baño de hielo. Se añadió hidruro de sodio (dispersión en aceite mineral al 60%, 1,23 g), y la mezcla se agitó a 0°C durante cinco minutos. Se dejó que la solución se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 20 minutos adicionales. La solución se enfrió de nuevo a 0°C utilizando un baño de hielo, y se añadió *tert*-butildimetilclorosilano (4,65 g). Se dejó que la solución se templara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. El volumen de disolvente se redujo a vacío, el residuo se filtró a vacío sobre un lecho de gel de sílice y se lavó con acetato de etilo. Las soluciones combinadas se concentraron. El residuo resultante se mezcló con acetonitrilo (200 mL), dicarbonato de di-*tert*-butilo (7,06 g), y 4-(dimetilamino)piridina (0,359 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante tres horas, y el disolvente se eliminó a vacío. Al residuo se le añadieron tetrahidrofurano (200 mL) y fluoruro de tetrabutilamonio (1M en tetrahidrofurano, 82 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante cuatro días, el disolvente se eliminó a vacío, y el residuo se recogió en acetato de etilo. La solución se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado y salmuera, a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró sobre gel de sílice, y el disolvente se eliminó a vacío para proporcionar los compuestos del título.

55

Ejemplo 47B

Éster metílico de ácido 4-fluoro-2-(1H-indazol-4-iloxi)-benzoico

60

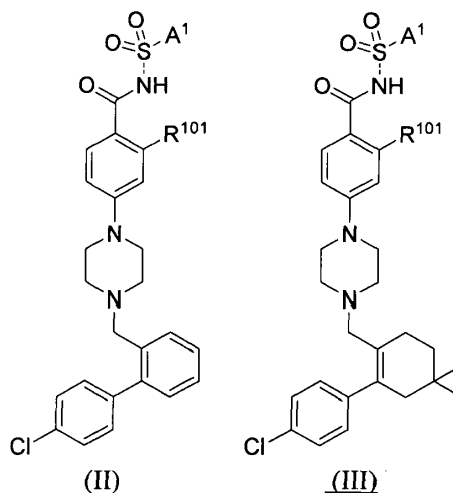
A una solución del Ejemplo 47A (5,56 g) en diglima (200 mL) se le añadió *tert*-butóxido de potasio (1M en tetrahidrofurano, 30,8 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 2,4-difluorobenzoato de metilo y la solución se agitó a 115°C durante 16 horas. La solución se enfrió y el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se recogió en diclorometano (100 mL), y se añadió ácido trifluoroacético (22,6 mL). La

solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a vacío, el residuo se recogió en acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la capa orgánica se seco con sulfato de sodio anhidro. La sustancia se purificó mediante cromatografía en columna instantánea sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% (hexanos) aumentando a acetato de etilo al 40% (hexanos).

- 5 Ejemplo 47C
éster metílico de ácido 2-(1H-Indazol-4-iloxi)-4-piperazin-1-il-benzoico
- 10 Este ejemplo se preparó sustituyendo el Ejemplo 47B por el Ejemplo 44D en el Ejemplo 44E.
Ejemplo 47D
Éster metílico de ácido 4-{4-[2-(4-cloro-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1H-indazol-4-iloxi)-benzoico
- 15 Este ejemplo se preparó sustituyendo Ejemplo 47C por el Ejemplo 44E en el Ejemplo 44G.
Ejemplo 47E
20 ácido 2-(1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico
Este ejemplo se preparó sustituyendo Ejemplo 47D por el Ejemplo 44G en el Ejemplo 44H.
- 25 Ejemplo 47F
(S)-2-((5-(N-(2-(1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-4-metiltiazol-2-iloxi)metil)morfolino-4-carboxilato de *terc*-butilo
- 30 Este ejemplo se preparó sustituyendo Ejemplo 47E por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 43G por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (500MHz, piridina- d_5) δ 8,36 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,88-6,80 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,45 (dt, 1H), 3,15 (m, 4H), 2,98-2,83 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,52 (s, 9H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).
- 35 Ejemplo 48
2-(1H-indazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(2-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-4-metiltiazol-5-il)benzamida
- 40 Este ejemplo se preparó sustituyendo Ejemplo 47E por el Ejemplo 1H y el Ejemplo 45A por el Ejemplo 1E en el Ejemplo 1I. RMN H^1 (500MHz, piridina- d_5) δ 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,88-6,80 (m, 2H), 6,62 (d, 1H), 4,52 (dd, 2H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,73-3,70 (dt, 2H), 3,15 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,99 (s, 2H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula II o la fórmula III



5

o una de sus sales terapéuticamente aceptables,
en donde

10 A^1 es furilo, imidazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tienilo, triazinilo, triazolilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquenilo, dihidro-1,3,4-tiadiazol-2-ilo, benzotien-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, o imidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-ilo;

15 en donde A^1 no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres o cuatro o cinco R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(N)C(O)R^1$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHS(O)R^1$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, (O), NH_2 , NO_2 , N_3 , OH, F, Cl, Br, I, CN, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^1$, $C(N)N(R^1)_2$, CNOH, CNOCH₃, $C(O)NH_2$ o $C(O)OR^{1A}$ seleccionados independientemente;

20 R^1 es R^2 , R^3 , R^4 o R^5 ;
 R^{1A} es cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;
 R^2 es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{2A} ; R^{2A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;

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

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;

30 R^5 es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R^6 , R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $C(O)N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, 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;

35 R^6 es espiroalquilo C2-C5, 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^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;

40 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, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo 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;

45 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} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $C(O)OR^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, NH_2 , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $NHC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NHS(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NHC(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $NHC(O)NH_2$,

- NHC(O)NHR¹², NHC(O)N(R¹²)₂, NR¹²C(O)NHR¹², NR¹²C(O)N(R¹²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR¹², C(O)N(R¹²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR¹², C(O)NHSO₂R¹², C(O)NR¹²SO₂R¹², SO₂NH₂, SO₂NHR¹², SO₂N(R¹²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR¹², C(N)N(R¹²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 5 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, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{14A}; R^{14A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 10 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;
- R¹⁶ es alquilo, alquenilo o alquinilo;
- 15 en donde el radical representado por R¹⁰¹ es los sustituyentes H, R⁴¹, OR⁴¹, SR⁴¹, S(O)R⁴¹, SO₂R⁴¹, C(O)R⁴¹, C(O)OR⁴¹, OC(O)R⁴¹, OC(O)OR⁴¹, NH₂, NHR⁴¹, N(R⁴¹)₂, NHC(O)R⁴¹, NR⁴¹C(O)R⁴¹, NHS(O)₂R⁴¹, NR⁴¹S(O)₂R⁴¹, NHC(O)OR⁴¹, NR⁴¹C(O)OR⁴¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁴¹, NHC(O)N(R⁴¹)₂, NR⁴¹C(O)NHR⁴¹, NR⁴¹C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴¹, C(O)N(R⁴¹)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁴¹, C(O)NHSO₂R⁴¹, C(O)NR⁴¹SO₂R⁴¹, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴¹, SO₂N(R⁴¹)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁴¹, C(N)N(R⁴¹)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I;
- 20 R⁴¹ es R⁴², 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;
- 25 R⁴⁴ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, 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, SR⁴⁶, S(O)R⁴⁶, SO₂R⁴⁶, C(O)R⁴⁶, C(O)OR⁴⁶, OC(O)R⁴⁶, OC(O)OR⁴⁶, NH₂, NHR⁴⁶, N(R⁴⁶)₂, NHC(O)R⁴⁶, NR⁴⁶C(O)R⁴⁶, NHS(O)₂R⁴⁶, NR⁴⁶S(O)₂R⁴⁶, NHC(O)OR⁴⁶, NR⁴⁶C(O)OR⁴⁶, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁴⁶, NHC(O)N(R⁴⁶)₂, NR⁴⁶C(O)NHR⁴⁶, NR⁴⁶C(O)N(R⁴⁶)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁴⁶, C(O)N(R⁴⁶)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁴⁶, C(O)NHSO₂R⁴⁶, C(O)NR⁴⁶SO₂R⁴⁶, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴⁶, SO₂N(R⁴⁶)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁴⁶, C(N)N(R⁴⁶)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 30 R⁴⁶ es alquilo, alquenilo, alquinilo, 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, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{48A}; R^{48A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 40 R⁴⁹ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, 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;
- 45 los radicales representados por R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁷, R⁴⁸, y R⁴⁹ no están sustituidos o están sustituidos independientemente con uno o más sustituyentes R⁵⁰, OR⁵⁰, SR⁵⁰, S(O)R⁵⁰, SO₂R⁵⁰, C(O)R⁵⁰, C(O)OR⁵⁰, OC(O)R⁵⁰, OC(O)OR⁵⁰, NH₂, NHR⁵⁰, N(R⁵⁰)₂, NHC(O)R⁵⁰, NR⁵⁰C(O)R⁵⁰, NHS(O)₂R⁵⁰, NR⁵⁰S(O)₂R⁵⁰, NHC(O)OR⁵⁰, NR⁵⁰C(O)OR⁵⁰, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁰, NHC(O)N(R⁵⁰)₂, NR⁵⁰C(O)NHR⁵⁰, NR⁵⁰C(O)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, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁰, C(N)N(R⁵⁰)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 50 R⁵⁰ es R⁵¹, R⁵², R⁵³ o R⁵⁴;
R⁵¹ es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{51A}; R^{51A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁵² es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{52A}; R^{52A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- 55 R⁵³ es cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, o heterocicloalquenilo, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{53A}; R^{53A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
- R⁵⁴ es alquilo, alquenilo o alquinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁵⁵, OR⁵⁵, SR⁵⁵, S(O)R⁵⁵, SO₂R⁵⁵, C(O)R⁵⁵, C(O)OR⁵⁵, OC(O)R⁵⁵, OC(O)OR⁵⁵, NH₂, NHR⁵⁵, N(R⁵⁵)₂, NHC(O)R⁵⁵, NR⁵⁵C(O)R⁵⁵, NHS(O)₂R⁵⁵, NR⁵⁵S(O)₂R⁵⁵, NHC(O)OR⁵⁵, NR⁵⁵C(O)OR⁵⁵, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁵, NHC(O)N(R⁵⁵)₂, NR⁵⁵C(O)NHR⁵⁵, NR⁵⁵C(O)N(R⁵⁵)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁵, C(O)N(R⁵⁵)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁵, C(O)NHSO₂R⁵⁵, C(O)NR⁵⁵SO₂R⁵⁵, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁵, SO₂N(R⁵⁵)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁵, C(N)N(R⁵⁵)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
- 60

- R⁵⁵ es alquilo, alqueno, alquino, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, o heterocicloalquino;
 en donde cada radical cíclico anterior está independientemente insustituido, insustituido adicionalmente, sustituido o sustituido adicionalmente con uno o más sustituyentes R⁵⁷, OR⁵⁷, SR⁵⁷, S(O)R⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, C(O)OR⁵⁷, OC(O)R⁵⁷, OC(O)OR⁵⁷, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, NR⁵⁷S(O)₂R⁵⁷, NHC(O)OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)OR⁵⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁷, NHC(O)N(R⁵⁷)₂, NR⁵⁷C(O)NHR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁷, C(O)NHSO₂R⁵⁷, C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁷, SO₂N(R⁵⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁷, C(N)N(R⁵⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R⁵⁷ es R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰ o R⁶¹;
 R⁵⁸ es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{58A}; R^{58A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁵⁹ es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{59A}; R^{59A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁶⁰ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{60A}; R^{60A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁶¹ es alquilo, alqueno, o alquino, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁶², OR⁶², SR⁶², S(O)R⁶², SO₂R⁶², C(O)R⁶², C(O)OR⁶², OC(O)R⁶², OC(O)OR⁶², NH₂, NHR⁶², N(R⁶²)₂, NHC(O)R⁶², NR⁶²C(O)R⁶², NHS(O)₂R⁶², NR⁶²S(O)₂R⁶², NHC(O)OR⁶², NR⁶²C(O)OR⁶², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶², NHC(O)N(R⁶²)₂, NR⁶²C(O)NHR⁶², NR⁶²C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶², C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶², C(O)NHSO₂R⁶², C(O)NR⁶²SO₂R⁶², SO₂NH₂, SO₂NHR⁶², SO₂N(R⁶²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶², C(N)N(R⁶²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R⁶² es R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵ o R⁶⁶;
 R⁶³ es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{63A}; R^{63A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁶⁴ es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{64A}; R^{64A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁶⁵ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{65A}; R^{65A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁶⁶ es alquilo, alqueno, o alquino, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁶⁷, OR⁶⁷, SR⁶⁷, S(O)R⁶⁷, SO₂R⁶⁷, C(O)R⁶⁷, C(O)OR⁶⁷, OC(O)R⁶⁷, OC(O)OR⁶⁷, NH₂, NHR⁶⁷, N(R⁶⁷)₂, NHC(O)R⁶⁷, NR⁶⁷C(O)R⁶⁷, NHS(O)₂R⁶⁷, NR⁶⁷S(O)₂R⁶⁷, NHC(O)OR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)OR⁶⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁷, NHC(O)N(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷C(O)NHR⁶⁷, NR⁶⁷C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁷, C(O)N(R⁶⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁷, C(O)NHSO₂R⁶⁷, C(O)NR⁶⁷SO₂R⁶⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁷, SO₂N(R⁶⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁷, C(N)N(R⁶⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R⁶⁷ es alquilo, alqueno, alquino, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalquino;
 en donde los radicales representados por R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵, y R⁶⁷ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes R⁶⁸, OR⁶⁸, SR⁶⁸, S(O)R⁶⁸, SO₂R⁶⁸, C(O)R⁶⁸, C(O)OR⁶⁸, OC(O)R⁶⁸, OC(O)OR⁶⁸, NH₂, NHR⁶⁸, N(R⁶⁸)₂, NHC(O)R⁶⁸, NR⁶⁸C(O)R⁶⁸, NHS(O)₂R⁶⁸, NR⁶⁸S(O)₂R⁶⁸, NHC(O)OR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)OR⁶⁸, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶⁸, NHC(O)N(R⁶⁸)₂, NR⁶⁸C(O)NHR⁶⁸, NR⁶⁸C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶⁸, C(O)N(R⁶⁸)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶⁸, C(O)NHSO₂R⁶⁸, C(O)NR⁶⁸SO₂R⁶⁸, SO₂NH₂, SO₂NHR⁶⁸, SO₂N(R⁶⁸)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶⁸, C(N)N(R⁶⁸)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R⁶⁸ es R⁶⁹, R⁷⁰, R⁷¹ o R⁷²;
 R⁶⁹ es fenilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{69A}; R^{69A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁷⁰ es heteroarilo, que no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{70A}; R^{70A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁷¹ es cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo o heterocicloalqueno, cada uno de los cuales no está fusionado o está fusionado con benceno, heteroareno o R^{71A}; R^{71A} es cicloalcano, cicloalqueno, heterocicloalcano o heterocicloalqueno;
 R⁷² es alquilo, alqueno, o alquino, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o dos o tres sustituyentes R⁷³, OR⁷³, SR⁷³, S(O)R⁷³, SO₂R⁷³, C(O)R⁷³, C(O)OR⁷³, OC(O)R⁷³, OC(O)OR⁷³, NH₂, NHR⁷³, N(R⁷³)₂, NHC(O)R⁷³, NR⁷³C(O)R⁷³, NHS(O)₂R⁷³, NR⁷³S(O)₂R⁷³, NHC(O)OR⁷³, NR⁷³C(O)OR⁷³, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁷³, NHC(O)N(R⁷³)₂, NR⁷³C(O)NHR⁷³, NR⁷³C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁷³, C(O)N(R⁷³)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁷³, C(O)NHSO₂R⁷³, C(O)NR⁷³SO₂R⁷³, SO₂NH₂, SO₂NHR⁷³, SO₂N(R⁷³)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁷³, C(N)N(R⁷³)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente;
 R⁷³ es alquilo, alqueno, alquino, fenilo, heteroarilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterocicloalquilo, o

heterocicloalquinilo; y

los radicales representados por R⁶⁹, R⁷⁰, y R⁷¹ no están sustituidos o están sustituidos con uno o más sustituyentes NH₂, C(O)NH₂, C(O)NHOH, SO₂NH₂, CF₃, CF₂CF₃, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br o I seleccionados independientemente.

- 5 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales terapéuticamente aceptables, en donde el compuesto se selecciona entre:
- 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-[(2-(feniltio)etil)amino]piperidin-1-il)sulfonil]benzamida;
 N-[(4-{acetil[2-(feniltio)etil]amino}piperidin-1-il)sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
 10 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-{metil[2-(feniltio)etil]amino}piperidin-1-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-(feniltio)metil]propil)amino]-4-nitrotien-2-il]sulfonil]benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[5-((1R)-3-[isopropil(metil)amino]-1-(feniltio)metil]propil)amino]-4-nitrotien-2-il]sulfonil]benzamida;
 15 N-[[2-(acetilamino)-4-metil-1,3-tiazol-5-il]sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
 N-[[5-[(benzoilamino)metil]tien-2-il]sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(6-cloroimidazo[2,1-b][1,3]tiazol-5-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-(morfolin-4-ilsulfonil)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(2,4-dimetil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]benzamida;
 20 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-fenil-5-(trifluorometil)tien-3-il]sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-fluoro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]benzamida;
 N-[(1,3-benzotiazol-2-ilsulfonil)-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-(tien-2-ilsulfonil)benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil]benzamida;
 25 4-[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoil]amino]sulfonil]-5-metil-1,2-difenil-1H-pirrólo-3-carboxilato de etilo;
 5-[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoil]amino]sulfonil]-1-metil-1H-pirrólo-2-carboxilato de metilo;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[5-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)isoxazol-4-il]sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[4-cloro-3-metilisotiazol-5-il]sulfonil]benzamida;
 30 N-[[5-bromo-3-metil-1-benzotien-2-il]sulfonil]-4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(E)-2-(1,2,4-oxadiazol-3-il)vinil]tien-2-il]sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[[1-(2-cloroetil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il]sulfonil]benzamida;
 5-[[4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}benzoil]amino]sulfonil]-N-(1-etilpropil)-1,3,4-tiadiazolo-2-carboxamida;
 35 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(4-nitro-5-piperidin-1-iltien-2-il)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-isoxazol-5-il-2-furil)sulfonil]benzamida;
 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(3,5-dimetilisoxazol-4-il)sulfonil]benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(4-nitro-5-[(3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]tien-2-il]sulfonil]benzamida;
 40 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5-[[3-(dimetilamino)propil]amino]-4-nitrotien-2-il)sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(5-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-4-nitrotien-2-il)sulfonil]benzamida;
 45 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-[(5-cloro-3-metil-1-benzotien-2-il)sulfonil]-2-fenoxibenzamida;
 2-(3-clorofenoxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil]benzamida;
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil]-2-[(6-fluoro-1H-indol-5-il)oxi]benzamida;
 50 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-[(6,7-difluoro-1H-indol-5-il)oxi]-N-[(5,7-dimetil[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)sulfonil]benzamida;
 terc-butilo (2S)-2-[[5-[[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoi]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de ;
 (2S)-2-[[S-[[2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoil]sulfamoi]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo;
 55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-2-(1H-pirrólo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 2-(1H-benzimidazol-4-iloxi)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]benzamida;
 60 (2S)-2-[[5-[[4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzoil]sulfamoi]-4-metil-1,3-tiazol-2-il)oxi]metil]morfolino-4-carboxilato de terc-butilo; y
 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il)sulfonil]-2-(1H-indazol-4-iloxi)benzamida.

3. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1.
- 5 4. El compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales terapéuticamente aceptables para su uso en 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, una neoplasia maligna linfocítica 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 o cáncer de bazo en un paciente.
- 10 5. 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({2-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-4-metil-1,3-tiazol-5-il}sulfonyl)-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)benzamida o una de sus sales terapéuticamente aceptables.