

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 936**

51 Int. Cl.:

C07D 211/22 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2011 PCT/GB2011/051484**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.02.2012 WO12017251**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2011 E 11746295 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.10.2017 EP 2601177**

54 Título: **Promotores de la apoptosis de tipo N-acilsulfonamida**

30 Prioridad:

17.09.2010 US 384170 P
06.08.2010 US 371648 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.02.2018

73 Titular/es:

ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE

72 Inventor/es:

DIEBOLD, ROBERT BRUCE;
GERO, THOMAS;
GROVER, PAUL;
HUANG, SHAN;
IOANNIDIS, STEPHANOS;
OGOE, CLAUDE AFONA;
SAEH, JAMAL CARLOS y
VARNES, JEFFREY GILBERT

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 653 936 T3

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

DESCRIPCIÓN

Promotores de la apoptosis de tipo N-acilsulfonamida

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de EE. UU. con número de serie 61/371648, presentada el 6 de agosto de 2010, y de la solicitud de patente provisional de EE. UU. con número de serie 61/384170 presentada el 17 de septiembre de 2010.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

10 La presente invención se refiere a compuestos nuevos, sus composiciones farmacéuticas y sus usos. Además, la presente invención se refiere al uso de estos compuestos en la fabricación de medicamentos para emplear en el tratamiento y la prevención de cánceres.

Antecedentes de la invención

15 La apoptosis es el proceso mediante el cual una célula sufre una muerte celular programada en respuesta a la privación de nutrientes, señales de estrés, señalización de receptores de muerte celular, lesiones del ADN, tratamiento con agentes citotóxicos o con blanco de acción localizado nuevos, u otros ataques del entorno externo. Se han identificado dos formas de apoptosis: la vía intrínseca o mitocondrial en la que participan miembros de la familia BCL2 de proteínas y proteínas BH3-only, y la vía extrínseca en la que señales del dominio de muerte celular que contiene receptores estimula la activación de la cascada de caspasas mediante la regulación de miembros de la familia de proteínas inhibitoras de la apoptosis (IAP).

20 La familia BCL2 de proteínas que contienen BH-3, que comprende Bcl-2, Bcl-XL, Mcl-1, Bcl-w y Bcl-A1 (también conocida como Bfl-1), es una familia de moléculas adaptadoras que participan en la regulación del control de la apoptosis mitocondrial en varios tipos de células diferentes (discutido en (1)). Los miembros de la familia BCL2 generalmente se considera que son antiapoptóticos porque se unen y contrarrestan la actividad de miembros proapoptóticos de la familia BH3-only, incluidas Bim, tBid y Puma, y las proteínas efectoras multidominio Bak y Bax. Bim y tBid a su vez facilitan la oligomerización y activación de Bak y Bax para formar un poro en la membrana mitocondrial exterior a través del cual se liberan Smac y citocromo c en el citosol. La liberación de citocromo c estimula la activación de la casaca de caspasas mediante la formación de un complejo con Apaf-1, denominado apoptosoma, que, en última instancia, conduce a la muerte celular apoptótica. La expresión de "centinelas", otro grupo de proteínas BH3-only, aumenta mediante varios mecanismos transcripcionales y postraduccionales en respuesta a los estímulos proapoptóticos mencionados anteriormente. Estas proteínas, incluidas Noxa, Bmf, Bad, Bik y Hrk, se unen selectivamente a ciertos miembros de la familia BCL2 y alteran el equilibrio entre miembros proapoptóticos libres y ligados mediante un proceso de sensibilización (unión a miembros antiapoptóticos de la familia BCL2) y depresión (desplazamiento de Bim, tBid, Bak y Bax ligadas), lo cual permite que tenga lugar la permeabilización de la membrana mitocondrial exterior (MOMP). En células sanas, el equilibrio entre proteínas pro- y antiapoptóticas garantiza que se mantenga la apoptosis controlada hasta que se necesite.

35 Normalmente, se suele detectar un aumento de la expresión de los miembros antiapoptóticos de la familia BCL2 en cánceres y estos se han asociado tanto con el estadio de la enfermedad como con el pronóstico. La sobreexpresión de Bcl-2, Bcl-XL y Mcl-1 se ha relacionado con la resistencia a agentes terapéuticos habituales y las estrategias que tengan como objetivo los miembros de la familia BCL2 puede restaurar la sensibilidad a agentes citotóxicos al restablecer la capacidad de la célula para sufrir apoptosis. Un translocación, t(14;18)(q32;q31) en la que participan Bcl2 y IGH produce la sobreexpresión de la proteína Bcl-2 y esta se suele detectar en tumores de origen hematológico incluidos los linfomas no hodgkinianos (2-4). Incluso en ausencia de una translocación, la expresión de la familia BCL2 suele disminuir (2,3,5-8). También se suelen observar amplificaciones de Bcl-XL y Mcl-1 en muchos tipos de tumores (9-11), por ejemplo, por activación de NFkB o por supresión de ciertos microARN (12).

45 En varios tumores, incluidos la leucemia linfocítica crónica (LLC) (4,13-15), el carcinoma pulmonar microcítico (CPMC) (16) y el cáncer de próstata (17), la expresión de Bcl-2 es un indicador independiente de un pronóstico insatisfactorio. En otros tipos de tumores, tales como el cáncer colorrectal, la expresión de Bcl-XL se relaciona con el grado y el estadio (18), y el cáncer hepatocelular la expresión de Bcl-XL es un indicador independiente de una menor supervivencia global sin enfermedad (19). La expresión de Mcl-1 también se ha asociado con el estadio de LLC y el pronóstico, por ejemplo, del mieloma, melanoma, tumores de ovarios y gástricos (20-22).

50 También se ha detectado redundancia entre miembros de la familia BCL2 y se cree que es la responsable, al menos en parte, de la resistencia a los compuestos miméticos a BH3 cuyo blanco de acción es Bcl-2, Bcl-XL, Bcl-w y Bcl-A1, pero no Mcl-1 (23-26). Por lo tanto, para muchos cánceres, puede ser deseable una combinación de un mimético selectivo de BH-3 con otro agente que tenga como blanco de acción el eje Bim/Noxa/Mcl-1 para asegurarse de que se induzca la apoptosis y la regresión del tumor. Los ejemplos de estos agentes incluyen quimioterápicos citotóxicos, inhibidores de proteosomas, inhibidores de EGFR e inhibidores de la vía MEK/ERK.

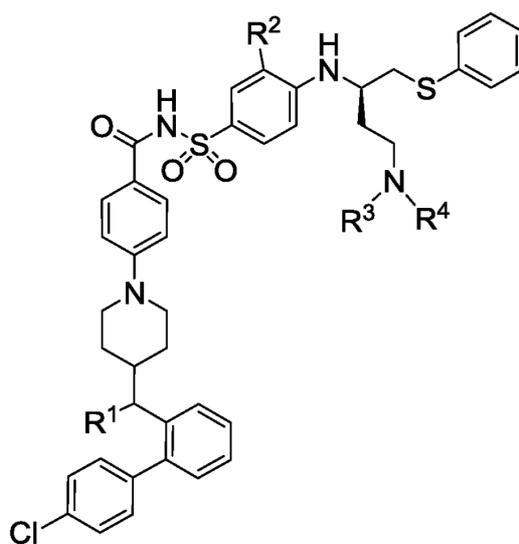
(1) Chipuk JE, Moldoveanu T, Llambi F, Parsons MJ, Green DR. The BCL-2 family reunion. Mol.Cell, 12 de febrero de

- 2010;37(3):299-310.
- (2) Majid A, Tsoulakis O, Walewska R, Gesk S, Siebert R, Kennedy DB, et al. BCL2 expression in chronic lymphocytic leukemia: lack of association with the BCL2 938A>C promoter single nucleotide polymorphism. *Blood*, 15 de enero de 2008;111(2):874-877.
- 5 (3) Otake Y, Soundararajan S, Sengupta TK, Kio EA, Smith JC, Pineda-Roman M, et al. Overexpression of nucleolin in chronic lymphocytic leukemia cells induces stabilization of bcl2 mRNA. *Blood*, 1 de abril de 2007;109(7):3069-3075.
- (4) Nagy B, Lundan T, Larramendy ML, Aalto Y, Zhu Y, Niini T, et al. Abnormal expression of apoptosis-related genes in haematological malignancies: overexpression of MYC is poor prognostic sign in mantle cell lymphoma. *Br.J.Haematol*, febrero de 2003;120(3):434-441.
- 10 (5) Dierlamm J, Murga Penas EM, Bentink S, Wessendorf S, Berger H, Hummel M, Klapper W, Lenze D, Rosenwald A, Haralambieva E, Ott G, Cogliatti SB, Moller P, Schwaenen C, Stein H, Loffler M, Spang R, Trumper L, Siebert R. Deutsche Krebshilfe Network Project "Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas". Gain of chromosome region 18q21 including the MALT1 gene is associated with the activated B-cell-like gene expression subtype and increased BCL2 gene dosage and protein expression in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*, mayo de 2008;93(5):688-696.
- 15 (6) Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, Krajewska M, Horsman DE, Tolcher AW, et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 1 de julio de 1997;90(1):244-251.
- (7) Iqbal J, Neppalli VT, Wright G, Dave BJ, Horsman DE, Rosenwald A, et al. BCL2 expression is a prognostic marker for the activated B-cell-like type of diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 20 de febrero de 2006;24(6):961-968.
- 20 (8) Kramer MH, Hermans J, Wijburg E, Philippo K, Geelen E, van Krieken JH, et al. Clinical relevance of BCL2, BCL6, and MYC rearrangements in diffuse large B-cell lymphoma. *Blood*, 1 de noviembre de 1998;92(9):3152-3162.
- (9) Largo C, Álvarez S, Saez B, Blesa D, Martín-Subero J, González-García I, et al. Identification of overexpressed genes in frequently gained/amplified chromosome regions in multiple myeloma. *Haematologica*, 1 de febrero de 2006;91(2):184-191.
- 25 (10) Lombardi L, Poretti G, Mattioli M, Fabris S, Agnelli L, Bicciato S, et al. Molecular characterization of human multiple myeloma cell lines by integrative genomics: Insights into the biology of the disease. *Genes, Chromosomes and Cancer* 2007;46(3):226-238.
- 30 (11) Beroukhir R, Mermel CH, Porter D, Wei G, Raychaudhuri S, Donovan J, et al. The landscape of somatic copy-number alteration across human cancers. *Nature*, 18 de febrero de 2010;463(7283):899-905.
- (12) Calin GA, Cimmino A, Fabbri M, Ferracin M, Wojcik SE, Shimizu M, et al. MiR-15a and miR-16-1 cluster functions in human leukemia. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 1 de abril de 2008;105(13):5166-5171.
- (13) Aalto Y, El-Rifa W, Vilpo L, Ollila J, Nagy B, Vihinen M, et al. Distinct gene expression profiling in chronic lymphocytic leukemia with 11q23 deletion. *Leukemia*, noviembre de 2001;15(11):1721-1728.
- 35 (14) Faderl S, Keating MJ, Do KA, Liang SY, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. Expression profile of 11 proteins and their prognostic significance in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia*, junio de 2002;16(6):1045-1052.
- (15) Robertson LE, Plunkett W, McConnell K, Keating MJ, McDonnell TJ. Bcl-2 expression in chronic lymphocytic leukemia and its correlation with the induction of apoptosis and clinical outcome. *Leukemia*, marzo de 1996;10(3):456-459.
- 40 (16) Ilievska Poposka B, Smickova S, Jovanovska Crvenkovska S, Zafirovska Ivanovska B, Stefanovski T, Petrussevska G. Bcl-2 as a prognostic factor for survival in small-cell lung cancer. *Makedonska Akademija na Naukite i Umetnostite Oddelenie Za Bioloshki i Meditsinski Nauki Prilozi*, diciembre de 2008;29(2):281-293.
- (17) Szende B, Romics I, Torda I, Bely M, Szegedi Z, Lovasz S. Apoptosis, mitosis, p53, bcl(2), Ki-67 and clinical outcome in prostate carcinoma treated by androgen ablation. *Urol.Int.* 1999;63(2):115-119.
- 45 (18) Zhang YL, Pang LQ, Wu Y, Wang XY, Wang CQ, Fan Y. Significance of Bcl-xL in human colon carcinoma. *World J.Gastroenterol*, 21 de mayo de 2008;14(19):3069-3073.
- (19) Nardone G, Rocco A, Vaira D, Staibano S, Budillon A, Tatangelo F, et al. Expression of COX-2, mPGE-synthase1, MDR-1 (P-gp), and Bcl-xL: a molecular pathway of H pylori-related gastric carcinogenesis. *J.Pathol.*, marzo de 2004;202(3):305-312.
- 50

- (20) Wacheck V, Cejka D, Sieghart W, Losert D, Strommer S, Crevenna R, et al. Mcl-1 is a relevant molecular target for antisense oligonucleotide strategies in gastric cancer cells. *Cancer Biology & Therapy*, octubre de 2006;5(10):1348-1354.
- 5 (21) Legartova S, Krejci J, Harnicarova A, Hajek R, Kozubek S, Bartova E. Nuclear topography of the 1q21 genomic region and Mcl-1 protein levels associated with pathophysiology of multiple myeloma. *Neoplasma* 2009;56(5):404-413.
- (22) Shigemasa K, Katoh O, Shiroyama Y, Mihara S, Mukai K, Nagai N, et al. Increased MCL-1 expression is associated with poor prognosis in ovarian carcinomas. *Jap.J.Cancer Res.*, mayor de 2002;93(5):542-550.
- (23) Hauck P, Chao BH, Litz J, Krystal GW. Alterations in the Noxa/Mcl-1 axis determine sensitivity of small cell lung cancer to the BH3 mimetic ABT-737. *Molecular Cancer Therapeutics*, abril de 2009;8(4):883-892.
- 10 (24) Miller LA, Goldstein NB, Johannes WU, Walton CH, Fujita M, Norris DA, et al. BH3 mimetic ABT-737 and a proteasome inhibitor synergistically kill melanomas through Noxa-dependent apoptosis. *J.Invest.Dermatol.*, abril de 2009;129(4):964-971.
- 15 (25) Lin X, Morgan-Lappe S, Huang X, Li L, Zakula DM, Vernetti LA, et al. 'Seed' analysis of off-target siRNAs reveals an essential role of Mcl-1 in resistance to the small-molecule Bcl-2/Bcl-XL inhibitor ABT-737. *Oncogene*, 7 de junio de 2007;26(27):3972-3979.
- (26) Tahir SK, Yang X, Anderson MG, Morgan-Lappe SE, Sarthy AV, Chen J, et al. Influence of Bcl-2 family members on the cellular response of small-cell lung cancer cell lines to ABT-737. *Cancer Res.* 1 de febrero de 2007;67(3):1176-1183.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I):

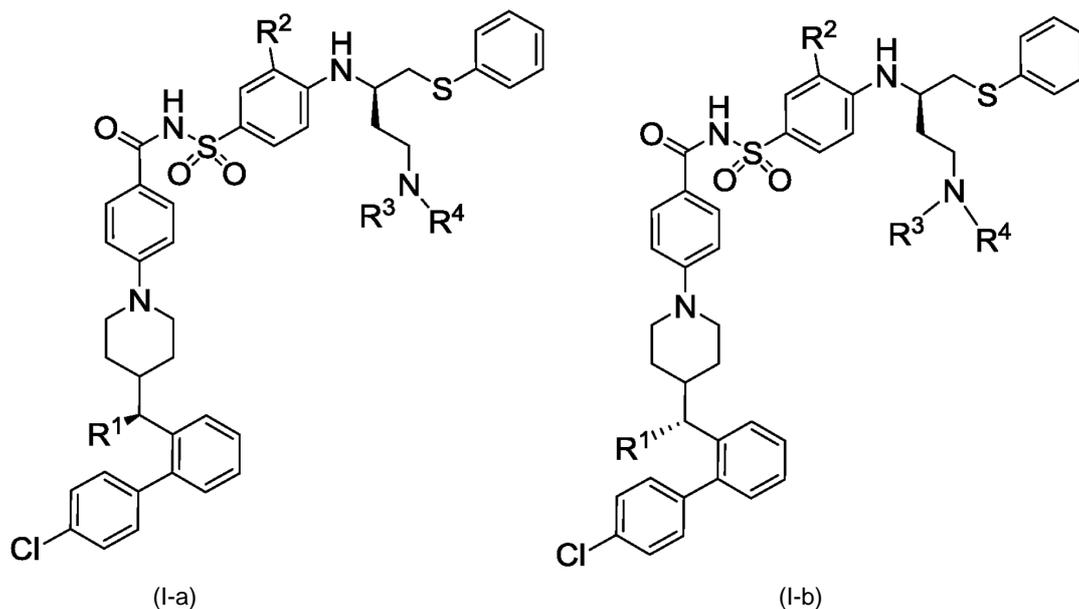


Fórmula (I)

20

y/o a sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, los compuestos que se proporcionan en la presente invención tienen la estructura que se expone en las Fórmulas (I-a) y/o (I-b):



y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R1, R2, R3 y R4 son cada uno como se definen para los compuestos de Fórmula (I) y en las clases y subclases descritas en la presente.

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I-a), como el representado anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R1, R2, R3 y R4 son cada uno como se definen para los compuestos de Fórmula (I) y en las clases y subclases descritas en la presente.

- 10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I-b), como el representado anteriormente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R1, R2, R3 y R4 son cada uno como se definen para los compuestos de Fórmula (I) y en las clases y subclases descritas en la presente.

- 15 Los compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) poseen propiedades metabólicas, farmacocinéticas y/o farmacodinámicas eficaces beneficiosas. Los compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) son útiles por su capacidad para inhibir las actividades de Bcl-2 y Bcl-XL y, por lo tanto, también son útiles para tratar enfermedades o afecciones médicas mediadas solo o en parte por la familia BCL2. Se ha descubierto que para ciertos enantiómeros de la presente invención pueden existir diferencias en una o más propiedades biológicas y/o fisiológicas que pueden resultar beneficiosas.

- 20 En particular, los compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) se pueden utilizar para tratar el cáncer, incluidos los tumores sólidos tales como: cáncer de vejiga; cáncer de mama; cáncer de colon; cáncer de ovarios; LMA; linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG); LLC; carcinoma pulmonar microcítico (CPM), carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), incluidos los subtipos escamosos y no escamosos; carcinoma pulmonar microcítico; cáncer pancreático; linfoma folicular (LF) y cáncer de próstata.

- 25 La invención también se refiere a procesos para fabricar dichos compuestos a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en la fabricación de medicamentos para emplear en la producción de un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico en animales de sangre caliente tales como el ser humano. Asimismo, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan usos de dichos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables en el tratamiento del cáncer.

Descripción detallada de la invención

I. DEFINICIONES

- 30 "Alquilo": Tal como se utiliza en la presente, el término "alquilo" se refiere a radicales hidrocarburo saturados tanto de cadena lineal como ramificada que contienen el número especificado de átomos de carbono. Las referencias a grupos alquilo individuales, tales como "propilo", son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo individuales de cadena ramificada, tales como 'isopropilo', son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. En un aspecto, "alquilo" puede ser "alquilo C1-4". En otro aspecto, "alquilo" y "alquilo C1-4" pueden ser "alquilo C1-3". En otro aspecto, "alquilo," "alquilo C1-4" y "alquilo C1-3" pueden ser metilo. En algunas realizaciones, el término "alquilo C1" se refiere a un radical hidrocarburo saturado que contiene un átomo de carbono. En algunas realizaciones, el término "alquilo C2" se refiere a radicales hidrocarburo saturados que contiene dos átomos de carbono. En algunas realizaciones, el término "alquilo C3" se refiere tanto a radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que contienen uno, dos o tres átomos de carbono. En algunas realizaciones, el término "alquilo C4" se refiere tanto a radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que contienen uno, dos,

tres o cuatro átomos de carbono.

- 5 “alquilo C1-4”: Tal como se utiliza en la presente el término “alquilo C1-4” se refiere a radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que contienen uno, dos, tres o cuatro átomos de carbono. En algunas realizaciones, “alquilo C1-4” es “alquilo C1”. En algunas realizaciones, “alquilo C1-4” es “alquilo C2”. En algunas realizaciones, “alquilo C1-4” es “alquilo C3”. En algunas realizaciones, “alquilo C1-4” es “alquilo C4”.
- “alquilo C1-3”: Tal como se utiliza en la presente el término “alquilo C1-3” se refiere a radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que contienen uno, dos o tres átomos de carbono. En algunas realizaciones, “alquilo C1-3” es “alquilo C1”. En algunas realizaciones, “alquilo C1-3” es “alquilo C2”. En algunas realizaciones, “alquilo C1-3” es “alquilo C3”.
- 10 “alquilo C1-2”: Tal como se utiliza en la presente el término “alquilo C1-2” se refiere a radicales hidrocarburo saturados de cadena lineal o ramificada que contienen uno o dos átomos de carbono. En algunas realizaciones, “alquilo C1-2” es “alquilo C1”. En algunas realizaciones, “alquilo C1-2” es “alquilo C2”.
- 15 “Cantidad eficaz”: Tal como se utiliza en la presente, la expresión “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto o composición que es suficiente para modificar de manera significativa y positiva los síntomas y/o afecciones que se han de tratar (p. ej., proporcionar una respuesta clínica positiva). La cantidad eficaz de un principio activo para emplear en una composición farmacéutica variará dependiendo de la afección particular que se está tratando, la gravedad de esta, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, los principios activos particulares que se utilicen, los excipientes/portadores farmacéuticamente aceptables particulares utilizados y factores similares con los cuales estará familiarizado el médico responsable.
- 20 En particular, una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) para utilizar en el tratamiento del cáncer es una cantidad suficiente para aliviar sintomáticamente los síntomas del cáncer, en un animal de sangre caliente, tal como el ser humano, para retrasar la evolución del cáncer o para reducir el riesgo de empeoramiento que corren los pacientes con síntomas de cáncer.
- 25 “Halo”: Los términos “halo” o “halógeno”, tal como se utilizan en la presente, se refieren a fluoro, cloro, bromo y yodo. En ciertas realizaciones, el término “halo” se puede referir a fluoro, cloro y bromo. En ciertas realizaciones, el término “halo” puede referirse a fluoro y cloro. En ciertas realizaciones, el término “halo” puede referirse a fluoro. En ciertas realizaciones, el término “halo” puede referirse a cloro. En ciertas realizaciones, el término “halo” puede referirse a bromo.
- 30 A menos que se especifique lo contrario, el átomo enlazante de un grupo puede ser cualquier átomo adecuado de dicho grupo; por ejemplo, propilo incluye prop-1-ilo y prop-2-ilo.
- “Grupo saliente”: Tal como se utiliza en la presente, la expresión “grupo saliente” se refiere a grupos fácilmente desplazables por un nucleófilo tal como una amina nucleófila y un alcohol nucleófilo o un tiol nucleófilo. Los ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen halo tales como cloro, fluoro, yodo y bromo; y grupos sulfoniloxi tales como metanosulfoniloxi y tolueno-4-sulfoniloxi.
- 35 “Opcionalmente sustituido”: Tal como se utiliza en la presente, la frase “opcionalmente sustituido” indica que la sustitución es opcional y, por lo tanto, es posible que el grupo designado esté sustituido o no. En el caso de que se desee una sustitución, puede reemplazarse un número cualquiera de hidrógenos del grupo designado por una selección entre los sustituyentes indicados, siempre que no se exceda la valencia normal de los átomos de un sustituyente particular y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable.
- 40 En un aspecto, cuando se designa un grupo particular como opcionalmente sustituido con “uno o más” sustituyentes, ese grupo particular puede que no esté sustituido. En otro aspecto, ese grupo en particular puede tener un sustituyente. En otro aspecto, ese sustituyente en particular puede tener dos sustituyentes. En otro aspecto más, ese grupo en particular puede tener tres sustituyentes. En otro aspecto más, ese grupo en particular puede tener cuatro sustituyentes. En otro aspecto, ese grupo en particular puede tener uno o dos sustituyentes. En otro aspecto más, ese grupo en particular puede que no esté sustituido o puede tener uno o dos sustituyentes.
- 45 “Farmacéuticamente aceptable”: Tal como se utiliza en la presente, la expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, a criterio médico, adecuados para emplear en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, con una relación riesgo/beneficio razonable.
- 50 Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen acetato, adipato, ascorbato, benzoato, bencenosulfonato, bicarbonato, bisulfato, butirato, camforato, camforsulfonato, colina, citrato, ciclohexilsulfamato, dietilendiamina, etanosulfonato, formiato, fumarato, glutamato, glicolato, hemisulfato, 2-hidroxiethylsulfonato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, hidroximaleato, lactato, malato, maleato, metanosulfonato, meglumina, 2-naftalensulfonato, nitrato, oxalato, pamoato, persulfato, fenilacetato, fosfato, difosfato, picrato, pivalato, propionato, quinato, salicilato, estearato, succinato, sulfamato, sulfanilato, sulfato, tartrato, tosilato (p-toluenosulfonato), trifluoroacetato y undecanoato.
- 55

Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio; sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sales de aluminio, calcio y magnesio; sales con bases orgánicas tales como sales de dicitohexilamina y N-metil-D-glucamina; y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, ornitina, etc. También se pueden cuaternizar grupos básicos que contienen nitrógeno con agentes tales como: haluros de alquilo inferior tales como haluros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como dimetilo, dietilo y dibutilo; sulfatos de diamilo; haluros de cadena larga tales como haluros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de arilalquilo tales como bromuro de bencilo y otros. Se prefieren las sales fisiológicamente aceptables atóxicas, aunque otras sales también pueden ser útiles, como por ejemplo, en el aislamiento o la purificación del producto.

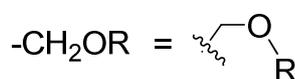
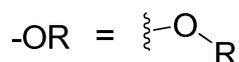
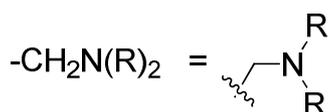
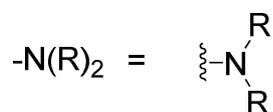
“Grupo protector”: Tal como se utiliza en la presente, el término “grupo protector” se refiere a aquellos grupos utilizados para evitar que los grupos reactivos seleccionados (tales como grupos carboxi, amino, hidroxilo y mercapto) sufran reacciones no deseadas.

Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo hidroxilo incluyen un grupo acilo; grupos alcanoilo tales como acetilo; grupos aroilo tales como benzoilo; grupos sililo tales como trimetilsililo; y grupos arilmetilo tales como bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores de hidroxilo anteriores variarán necesariamente dependiendo del grupo protector elegido. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanoilo o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, se puede eliminar un grupo sililo, tal como trimetilsililo, por ejemplo, con fluoruro o con ácido acuoso; o se puede eliminar un grupo arilmetilo, tal como un grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenación en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbón.

Los ejemplos ilustrativos de grupos protectores adecuados para un grupo amino incluyen grupos acilo; grupos alcanoilo, tales como acetilo; grupos alcoxicarbonilo, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo y t-butoxicarbonilo; grupos arilmetoxicarbonilo, tales como benciloxicarbonilo; y grupos aroilo, tales como benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores de amino anteriores varían necesariamente con el grupo protector elegido. Así pues, por ejemplo, un grupo acilo, tal como un grupo alcanoilo o alcoxicarbonilo, o un grupo aroilo puede eliminarse, por ejemplo, por hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de un metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de sodio o litio. Como alternativa, un grupo acilo, tal como un grupo t-butoxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, por tratamiento con un ácido adecuado como el ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, o el ácido trifluoroacético, y un grupo arilmetoxicarbonilo, tal como un grupo benciloxicarbonilo, se puede eliminar, por ejemplo, mediante hidrogenación con un catalizador, tal como paladio sobre carbón, o por tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tricloruro de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que se puede eliminar por tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina o 2-hidroxiethylamina, o con hidrazina. Otro grupo protector adecuado para una amina es, por ejemplo, un éter cíclico, tal como tetrahydrofurano, que se puede eliminar por tratamiento con un ácido adecuado tal como el ácido trifluoroacético.

Los grupos protectores se pueden eliminar en cualquier etapa conveniente de la síntesis empleando técnicas convencionales de uso común en el campo de la química o se pueden eliminar durante una etapa de reacción o tratamiento posterior.

En lo que respecta al sustituyente “R”: a efectos ilustrativos, las siguientes definiciones de sustituyentes se refieren a la estructura indicada:



“Sustancialmente aislado”: Tal como se utiliza en la presente, el término “sustancialmente aislado” quiere decir que se proporciona un estereoisómero específico (ya sea obtenido mediante separación, síntesis quiral u otros métodos), se proporciona de forma favorable sustancialmente aislado de otros estereoisómeros del mismo compuesto. En un

aspecto, una mezcla que contiene un estereoisómero particular de un compuesto de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) puede contener menos de un 30%, particularmente menos de un 20% y más particularmente menos de un 10% en peso de otro(s) estereoisómero(s) del mismo compuesto. En otro aspecto, la mezcla que contiene un estereoisómero particular de un compuesto de Formulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) puede contener menos de un 6%, particularmente menos de un 3% y más particularmente menos de un 2% en peso de otro(s) estereoisómero(s) del compuesto. En otro aspecto, una mezcla que contiene un estereoisómero particular de un compuesto de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) puede contener menos de un 1%, particularmente menos de un 0.5%, más particularmente menos de un 0.3% y aún más particularmente menos de un 0.1% en peso de otro(s) estereoisómero(s) del compuesto.

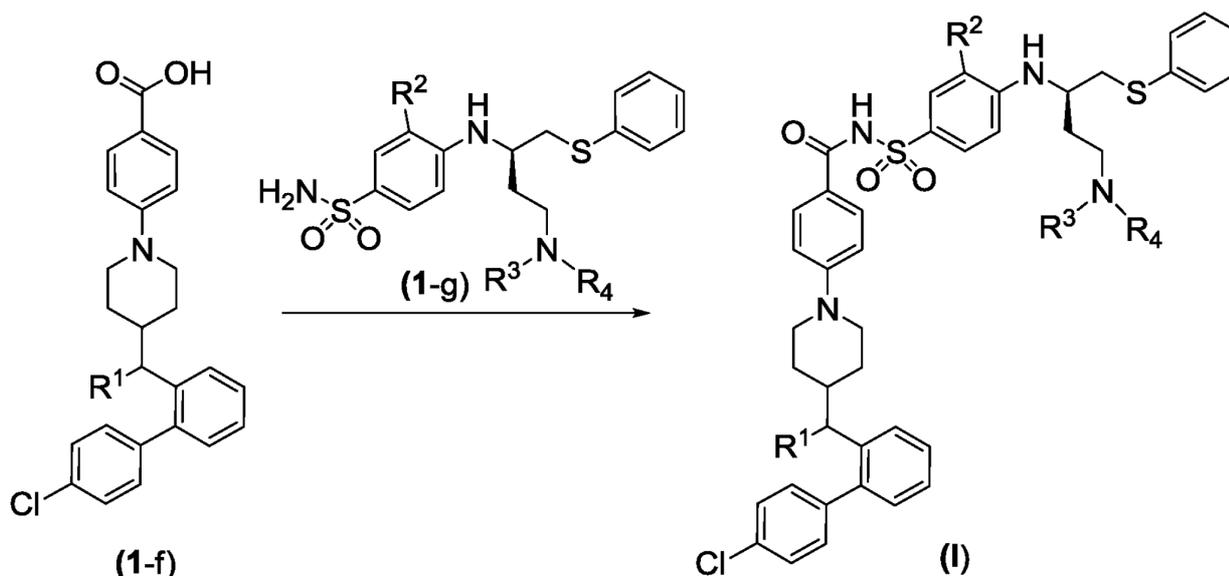
“Tratar”, “que trata” o “tratamiento”: Los términos “tratar”, “que trata” o “tratamiento” incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto suficiente para reducir o eliminar al menos un síntoma de la afección, la enfermedad o el trastorno, p. ej., afecciones y enfermedades relacionadas con Bcl-2, p. ej., el cáncer.

II. Métodos generales de preparación

La presente invención proporciona métodos sintéticos para preparar compuestos de Fórmulas (I), (I-a) y/o (I-b) que comprenden acoplar un ácido carboxílico de fórmula (1-f) con una sulfonamida de fórmula (1-g) en presencia de un reactivo de acoplamiento y una base adecuados. En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmulas (I), (I-a) y/o (I-b) se purifican posteriormente.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmulas (I), (I-a) y/o (I-b), en general, se preparan de acuerdo con los pasos representados en el ESQUEMA 1 que se expone a continuación.

ESQUEMA 1

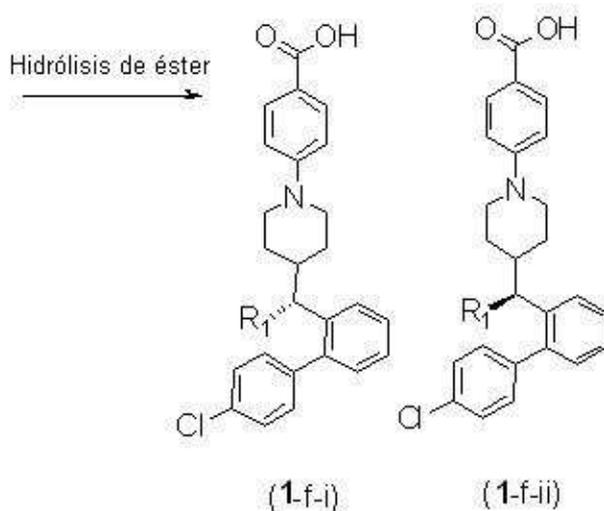
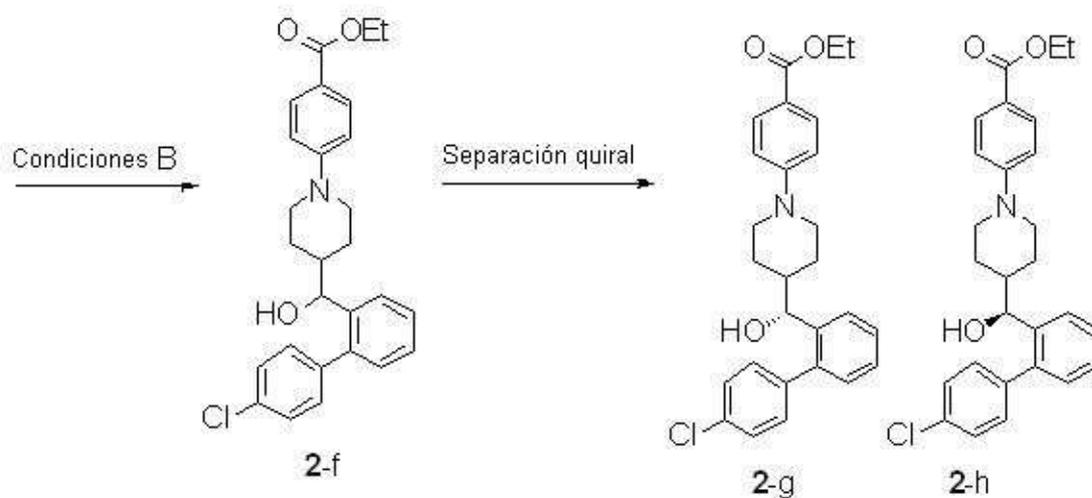
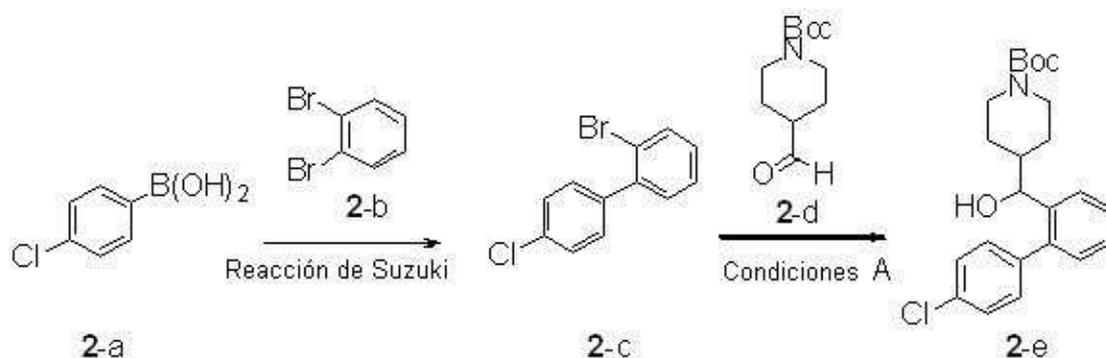


En el ESQUEMA 1 anterior, R1, R2, R3 y R4 son como los definidos en las clases y subclases descritas en la presente.

Un ácido carboxílico (1-f) y una sulfonamida (1-g) se pueden hacer reaccionar juntos en presencia de un solvente adecuado, los ejemplos de este incluyen diclorometano, 1,2-dicloroetano, N,N-dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de acoplamiento adecuado tal como EDC. La reacción se puede llevar a cabo preferentemente en presencia de una base adecuada, los ejemplos de esta incluyen DMAP, DIPEA y TEA o combinaciones de estas. La reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente o calentando. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a 40 °C.

Un ácido carboxílico de fórmula (1-f-i) y fórmula (1-f-ii) se puede preparar de acuerdo con el ESQUEMA 2 representado a continuación:

ESQUEMA 2



Condiciones A: reactivos de tipo alquil-litio tales como *n*-BuLi o reactivo de Grignard

Condiciones B: (i) ácidos tales como TFA o HCl
(ii) *p*-F-C₆H₄COOEt, base o *p*-Br-C₆H₄COOEt, aminación catalizada por Pd o *p*-I-C₆H₄COOEt aminación catalizada por Pd

En el ESQUEMA 2 anterior, R1 es como se define en las clases y subclases descritas en la presente.

5 Tal como se representa ESQUEMA 2 anterior, un ácido borónico de fórmula (2-a) se hace reaccionar con un benceno dihalogenado de fórmula (2-b) en las condiciones de la reacción de Suzuki, con las cuales estará familiarizado un experto en la técnica, para formar un bifenilo de fórmula (2-c).

10 Un bifenilo de fórmula (2-c) se convierte en un arillitio correspondiente utilizando un alquil-litio adecuado como reactivo. En algunas realizaciones, el alquil-litio utilizado como reactivo es *n*-BuLi. En algunas realizaciones, el alquil-litio utilizado como reactivo es *t*-BuLi. Como alternativa, un bifenilo de fórmula (2-c) se puede convertir en un reactivo de Grignard organomagnesiano correspondiente (remítase a Grignard reagent, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43, 3333), utilizando un complejo de bromuro de alquilmagnesio y cloruro litio adecuado. En algunas realizaciones, el complejo de bromuro de alquilmagnesio y cloruro de litio adecuado es el complejo *i*-Pr-MgBr LiCl.

Un compuesto de fórmula (2-e) se prepara como una mezcla de enantiómeros por reacción in situ de un arillitio o un reactivo de Grignard organomagnesiano correspondiente con un carboxilato N-prottegido de fórmula (2-d). Además, se puede desproteger un compuesto de fórmula (2-d) utilizando un ácido adecuado. En algunas realizaciones, el ácido es TFA. En algunas realizaciones, el ácido es HCl.

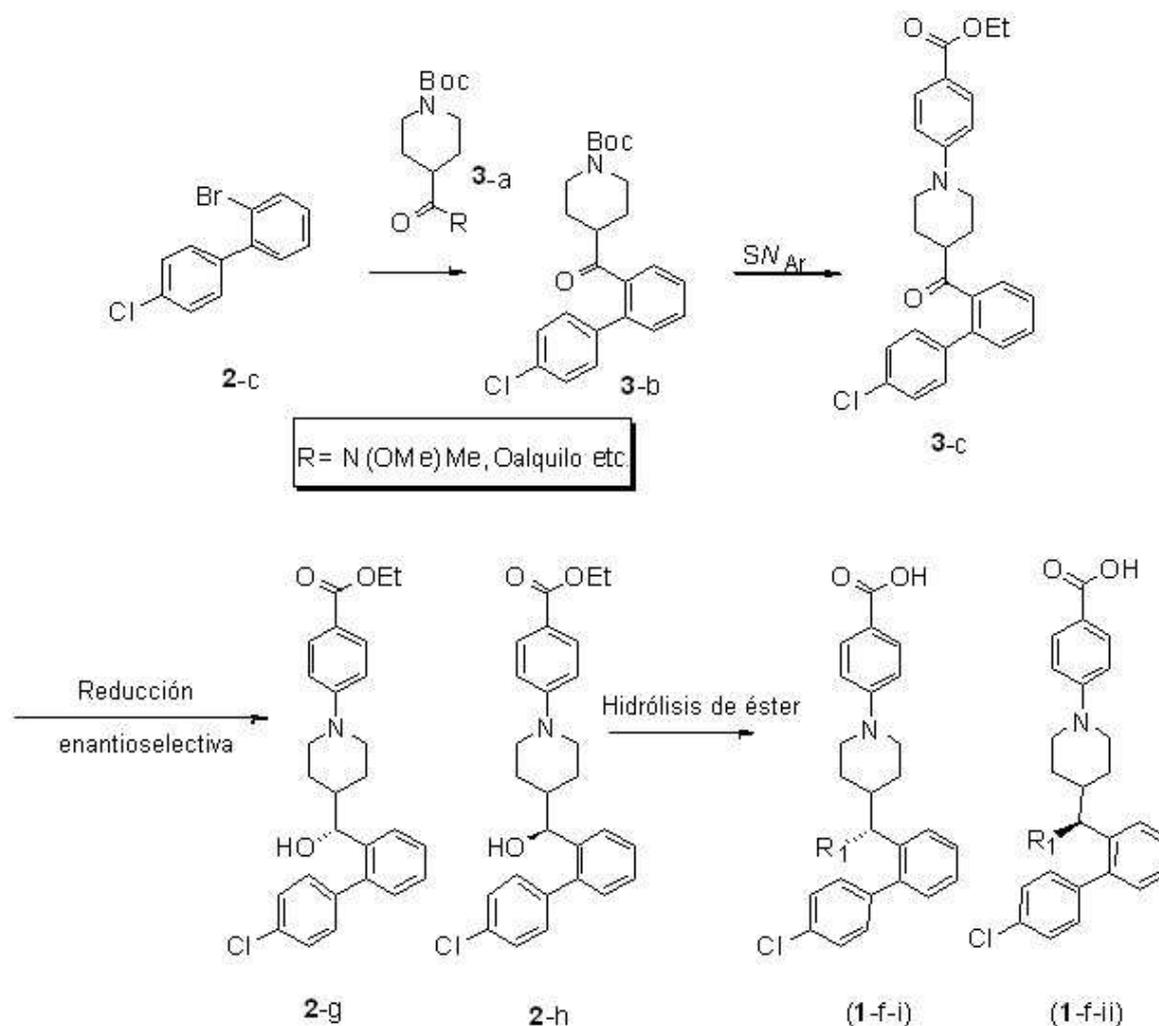
- 5 Un compuesto de fórmula (2-f) se prepara como una mezcla de enantiómeros llevando a cabo una reacción de sustitución entre un compuesto de fórmula (2-e) y un benzoato sustituido en para en presencia de un solvente y una base adecuados. En algunas realizaciones, la base adecuada es la trietilamina. En algunas realizaciones, la base adecuada es la DIPEA. En algunas realizaciones, la base adecuada es el K₂CO₃. En algunas realizaciones, la base adecuada es el Cs₂CO₃. En algunas realizaciones, el benzoato sustituido en para adecuado es un benzoato halogenado. En algunas realizaciones, el benzoato halogenado adecuado es el p-F-C₆H₄COOEt.

Como alternativa, un compuesto de fórmula (2-f) se prepara utilizando aminación catalizada por Pd (remítase a Chem. Sci. 2011, 2, 27 y las referencias citadas en este) utilizando un benzoato sustituido en para y separando posteriormente los dos enantiómeros (antípodos) utilizando condiciones similares a las descritas en los EJEMPLOS, infra, para formar compuestos de fórmulas (2-g) y (2-h).

- 15 Un ácido carboxílico de fórmula (1-f-i) y/o (1-f-ii) se prepara como una mezcla de enantiómeros o como un único enantiómero llevando a cabo la hidrólisis de éster en los compuestos de fórmulas (2-g) y/o (2-h) utilizando condiciones estándares con las cuales estará familiarizado un experto en la técnica.

En una realización alternativa, un ácido carboxílico de fórmula (1-f-i) y/o (1-f-ii) se puede preparar de acuerdo con el ESQUEMA 3 representado a continuación:

- 20 ESQUEMA 3



En el ESQUEMA 3 anterior, R1 es como se define en las clases y subclases descritas en la presente.

Como alternativa, el arillitio o un reactivo de Grignard organomagnesiano correspondiente descrito en el ESQUEMA 2

anterior se puede hacer reaccionar con un compuesto N-protegido de fórmula (3-a) para obtener un compuesto de fórmula (3-b). Se lleva a cabo otra reacción de sustitución utilizando un compuesto de fórmula (3-b) y un benzoato sustituido en para en presencia de un solvente adecuado y una base adecuada utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente para la formación de un compuesto de fórmula (3-c).

- 5 Llevar a cabo la reducción enantioselectiva para obtener un compuesto de fórmula (3-c): (a) en las condiciones de CBS (Angew. Chem. Int. Ed. 1998, 37, 1986); o (b) condiciones de la hidrogenación asimétrica de Noyori (Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis; John Wiley & Sons: Nueva York, 1993, 56–82.) proporcionará mezclas con un contenido enantiomérico elevado de un compuesto de fórmula (2-g) o un compuesto de fórmula (2-h). La pureza enantiomérica se puede mejorar después de recristalizar en uno o más solventes adecuados.
- 10 Para la reducción enantioselectiva, la conversión de un compuesto de fórmula (3-c) en un compuesto de fórmula (2-g) o (2-g) se puede llevar a cabo utilizando un catalizador adecuado en presencia de un borano adecuado y un solvente adecuado a temperaturas de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 60 °C. En algunas realizaciones, el catalizador adecuado es la (R)-(+)-2-metil-CBS-oxazaborolidina. En algunas realizaciones, el catalizador adecuado es la (S)-(-)-2-metil-CBS-oxazaborolidina. En algunas realizaciones, el borano adecuado es el complejo de borano-tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, el borano adecuado es el complejo de borano-sulfóxido de dimetilo. En algunas realizaciones, el solvente adecuado es el THF.

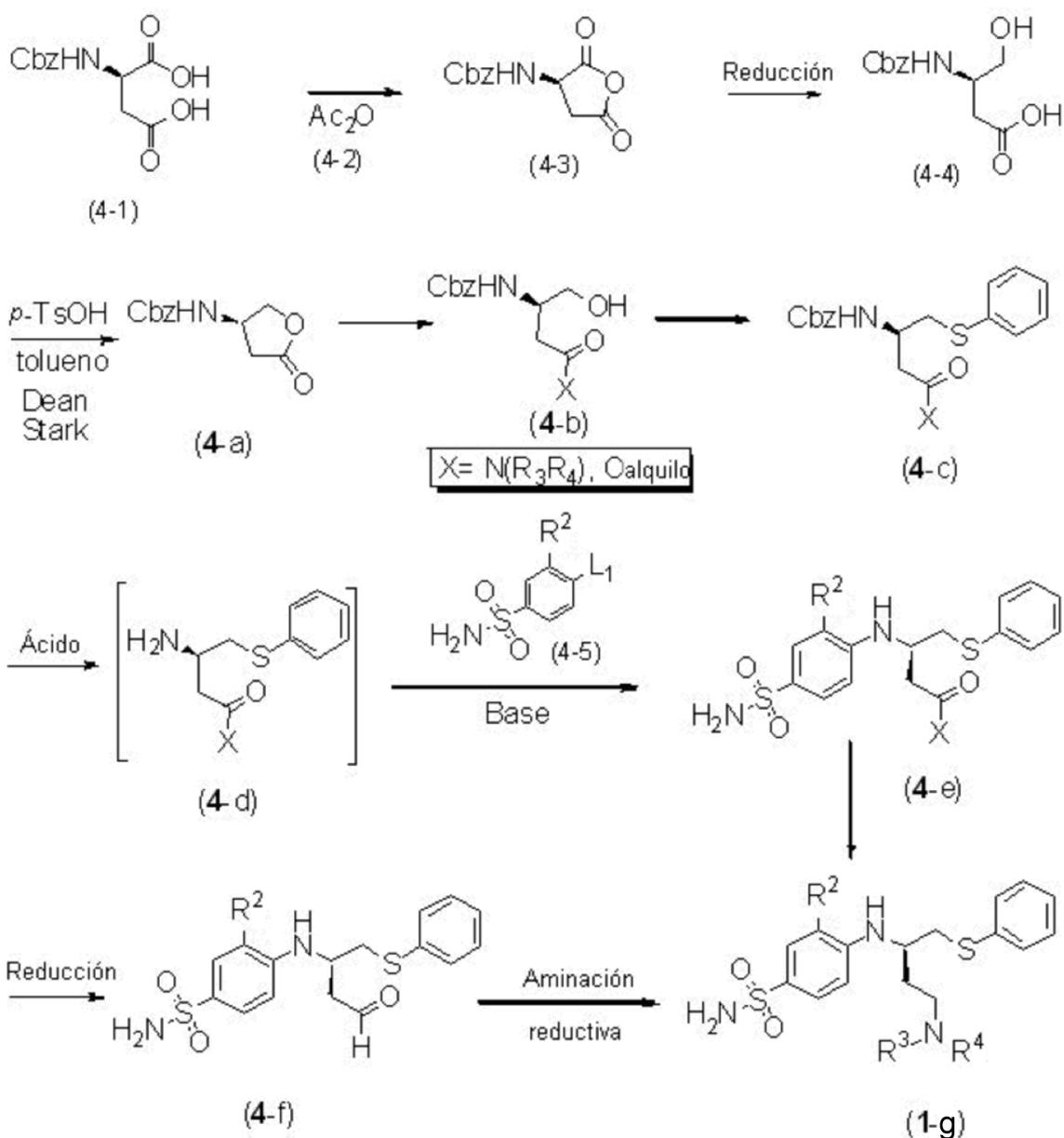
Como alternativa, la conversión de un compuesto de fórmula (3-c) en un compuesto de fórmula (2-g) o (2-g) se puede llevar a cabo utilizando la hidrogenación asimétrica de Noyori. La hidrogenación asimétrica se puede llevar a cabo utilizando un catalizador y una base adecuados en presencia de una mezcla de solventes adecuada en un atmósfera de hidrógeno. En algunas realizaciones, la base adecuada es el t-BuOK. En algunas realizaciones, la mezcla de solventes adecuada es i-PrOH y DMF.

En algunas realizaciones, el catalizador adecuado es Ru(difosfina quiral)(amina quiral)Cl₂ donde la porción de la difosfina quiral del catalizador se puede seleccionar entre S-CiMeOBIPHEP, R-CiMeOBIPHEP, S-Segphos, R-Segphos, R-CTH-Pphos, S-CTH-Pphos, S-BINAP y R-BINAP; y donde la porción de la amina quiral del catalizador se puede seleccionar entre S-Daipen, R-Daipen, S,S-DACH y R,R-DACH. En algunas realizaciones, la porción de la difosfina quiral del catalizador es S-CiMeOBIPHEP. En algunas realizaciones, la porción de la difosfina quiral del catalizador es R-CiMeOBIPHEP. En algunas realizaciones, la porción de la difosfina quiral del catalizador es S-Segphos. En algunas realizaciones, la porción de la difosfina quiral del catalizador es R-Segphos. En algunas realizaciones, la porción de la difosfina quiral del catalizador es S-CTH-Pphos. En algunas realizaciones, la porción de la difosfina quiral del catalizador es R-CTH-Pphos. En algunas realizaciones, la porción de la difosfina quiral del catalizador es S-BINAP. En algunas realizaciones, la porción de la difosfina quiral del catalizador es R-BINAP. En algunas realizaciones, la porción de la amina quiral del catalizador es S-Daipen. En algunas realizaciones, la porción de la amina quiral del catalizador es R-Daipen. En algunas realizaciones, la porción de la amina quiral del catalizador es S,S-DACH. En algunas realizaciones, la porción de la amina quiral del catalizador es R,R-DACH.

35 Un ácido carboxílico de fórmula (1-f-i) y/o (1-f-ii) se prepara como una mezcla de enantiómeros o como un único enantiómero llevando a cabo la hidrólisis de ésteres de fórmulas (2-g) y/o (2-h) utilizando condiciones estándares con las cuales estará familiarizado un experto en la técnica.

Una sulfonamida (1-g) se puede preparar mediante un método descrito en la presente, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente ESQUEMA 4.

40 ESQUEMA 4



Tal como se representa en el ESQUEMA 4 anterior, X, L1, R2, R3 y R4 son como se definen en las clases y subclases descritas en la presente.

5 Un compuesto de fórmula (4-3) se puede preparar ciclando un ácido succínico N-protegido adquirido de un proveedor comercial, por ejemplo, un compuesto de fórmula (4-1), y un anhídrido de ácido adecuado, por ejemplo, un compuesto de fórmula (4-2), utilizando condiciones con las cuales estará familiarizado un experto en la técnica. La reducción quimioselectiva de un compuesto de fórmula (4-3) utilizando métodos con los que estará familiarizado un experto en la técnica proporcionará un ácido N-protegido correspondiente de fórmula (4-4). Una lactona de fórmula (4-a) se prepara
 10 tratando el ácido N-protegido correspondiente de fórmula (4-4) con un ácido orgánico adecuado en un solvente adecuado en condiciones adecuadas. En algunas realizaciones, el ácido orgánico es p-TsOH. En algunas realizaciones, el ácido orgánico es el ácido camforsulfónico. En algunas realizaciones, el solvente adecuado es el tolueno. En algunas realizaciones, se lleva a cabo una destilación utilizando las condiciones de Dean-Stark.

La apertura del ciclo se lleva a cabo haciendo reaccionar una lactona de fórmula (4-a) en presencia de un alcohol adecuado para obtener un éster correspondiente (por ejemplo, cuando X = OMe) utilizando condiciones con las cuales
 15 estará familiarizado un experto en la técnica. En algunas realizaciones, el alcohol adecuado es el metanol. Como alternativa, la apertura del anillo se puede llevar a cabo en presencia de una amina adecuada (por ejemplo, HN(R3R4)) para formar una amida correspondiente representada como un compuesto de fórmula (4-b) en el ESQUEMA 4.

Un compuesto de fórmula (4-c) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (4-b) en las

condiciones de la reacción de Mitsunobu en presencia de un tiofenol, una fosfina adecuada, un reactivo azodicarbonílico, un solvente adecuado, a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 23 °C. En algunas realizaciones, la fosfina adecuada es una trialquilfosfina o una triarilfosfina. Los ejemplos de trialquilfosfina incluyen tributilfosfina. Los ejemplos de triarilfosfina incluyen trifenilfosfina. En algunas realizaciones, el reactivo azodicarbonílico adecuado incluye azodicarboxilato de diisopropilo. En algunas realizaciones, el solvente adecuado es la N,N-dimetilformamida. En algunas realizaciones, el solvente adecuado es el diclorometano.

Un compuesto de fórmula (4-c) se desprotege utilizando un ácido adecuado para formar un compuesto de fórmula (4-d). En algunas realizaciones, el ácido adecuado es el TFA. En algunas realizaciones, el ácido adecuado es el HBr en ácido acético.

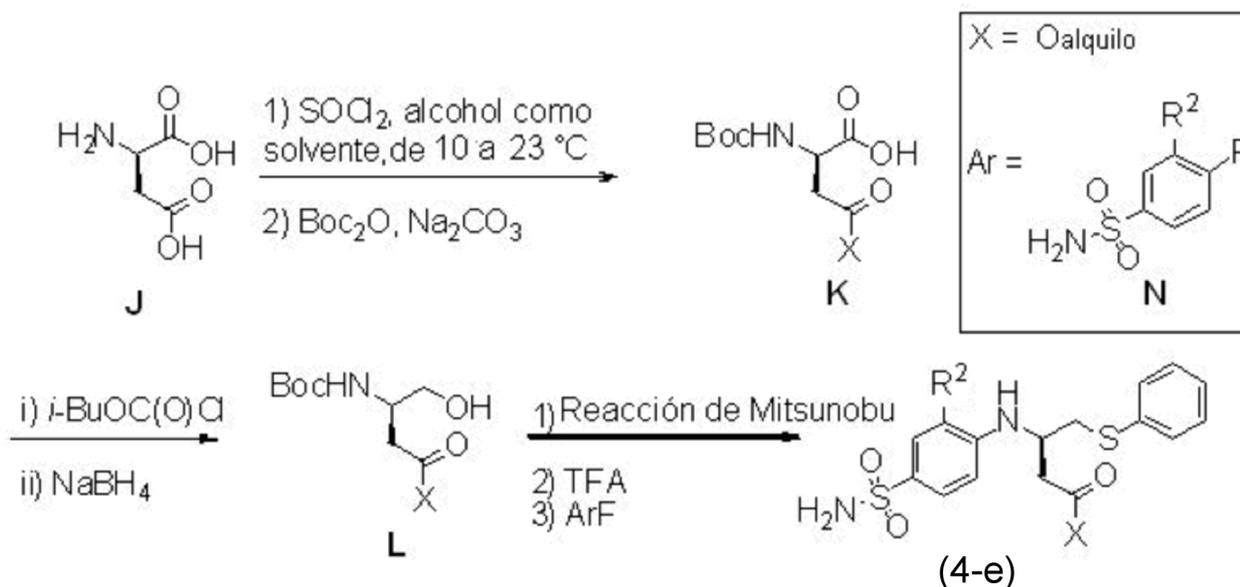
Un compuesto de fórmula (4-d) se acopla posteriormente con una amina de fórmula (4-5) en presencia de una base adecuada y un solvente adecuado para formar una sulfonamida de fórmula (4-e), por ejemplo, donde X = -OAlk, a una temperatura de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 70 °C. En algunas realizaciones, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 50 °C. Una base adecuada incluye DIPEA, trietilamina, N-metilmorfolina o carbonato de potasio. En algunas realizaciones, la base adecuada es la trietilamina. En algunas realizaciones, la base adecuada es el carbonato de potasio. El solvente adecuado incluye N,N-dimetilformamida.

Cuando X= N(R3R4) en un compuesto de fórmula (4-e), se lleva a cabo una reducción del grupo amida utilizando un agente reductor adecuado en condiciones con las cuales estará familiarizado un experto en la técnica, para formar un compuesto de fórmula (1-g). En algunas realizaciones, el agente reductor adecuado es el complejo de borano-tetrahidrofurano.

Cuando X = -Oalk en un compuesto de fórmula (4-e), se lleva a cabo una reacción de reducción para formar un aldehído correspondiente (4-f) en condiciones con las cuales estará familiarizado un experto en la técnica. La aminación reductiva de un compuesto de fórmula (4-f) en presencia de una amina HNR3R4 utilizando un agente reductor adecuado se lleva a cabo en condiciones, con las cuales estará familiarizado un experto en la técnica, para formar una amina de fórmula (1-g). Los agentes reductores adecuados incluyen acetoxiborohidruro sódico.

ESQUEMA 4A

Un método alternativo para preparar un compuesto de fórmula (4-e) como el representado en el ESQUEMA 4 anterior es preparar un compuesto de fórmula (4-e) mediante un método descrito en la presente, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente ESQUEMA 4A.



Tal como se describe en el ESQUEMA 4A, el ácido D-aspártico (J) se convierte en un éster metílico N-prottegido con Boc de fórmula (K) mediante la esterificación catalizada por un ácido en presencia de un alcohol adecuado como solvente, seguida de la protección con t-butilcarboxi del NH₂ libre. En algunas realizaciones, el alcohol adecuado es el metanol. El paso 1) se lleva a cabo en presencia de un reactivo ácido adecuado a una temperatura de aproximadamente -10 °C a aproximadamente 23 °C. En algunas realizaciones, el reactivo ácido adecuado es el cloruro de tionilo. En algunas realizaciones, el catalizador ácido adecuado es el HCl anhidro. En algunas realizaciones, el catalizador ácido adecuado es el ácido sulfúrico anhidro. La protección del N con Boc se lleva a cabo en presencia de dicarbonato de di-tert-butilo (Boc₂O) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio y en presencia de una mezcla de solventes adecuada. Los ejemplos de mezclas de solventes incluyen acetato de etilo/agua, dioxano/agua o tetrahidrofurano/agua. En algunas realizaciones, la temperatura de la reacción de protección del N con Boc es de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 23 °C. En algunas realizaciones, la base adecuada es el

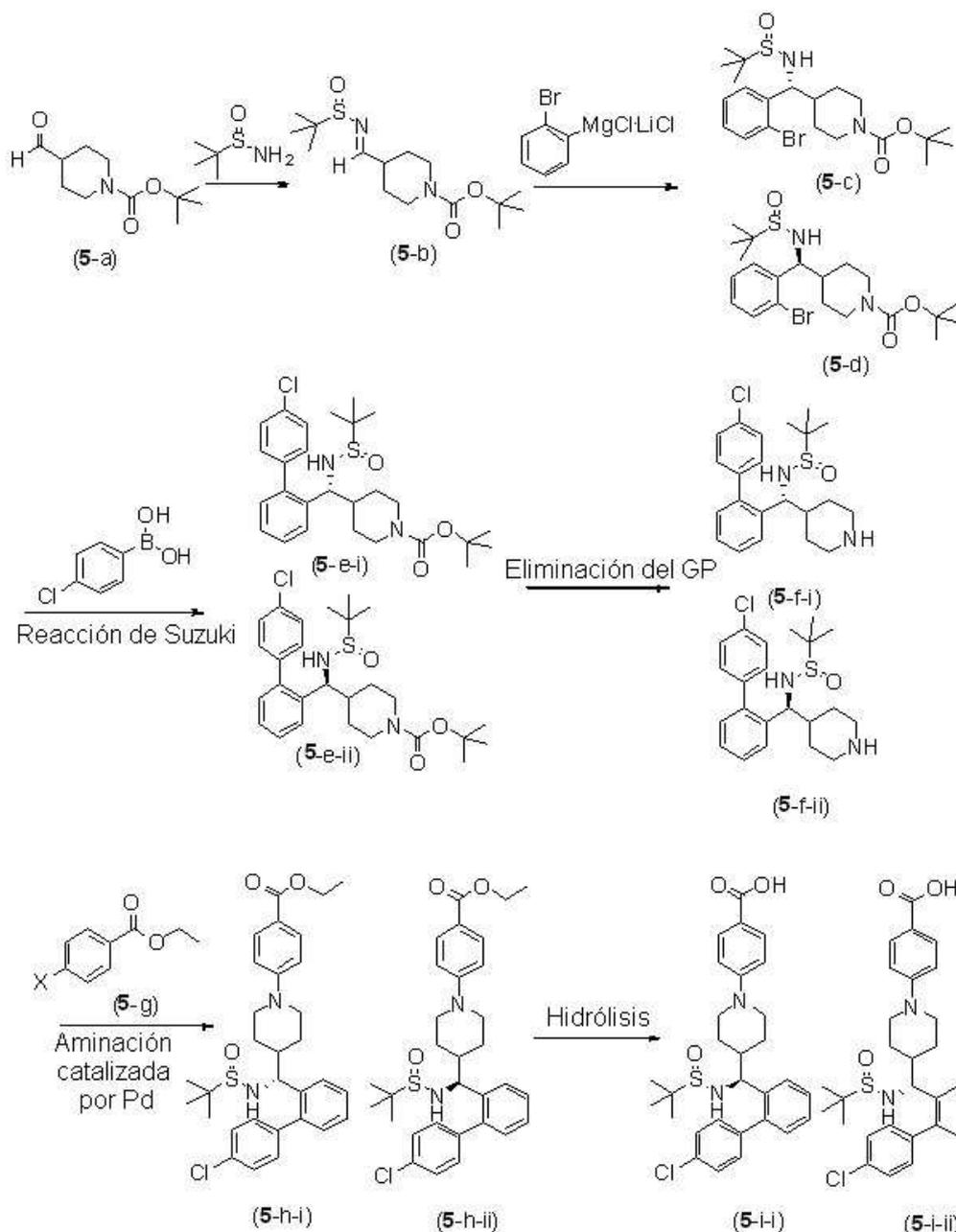
bicarbonato de sodio. En algunas realizaciones, la base adecuada es el carbonato de sodio.

5 El éster alquílico N-prottegido con Boc (K) se convierte en un alcohol primario (L) por conversión del resto ácido de (K) en un anhídrido mixto y la reducción posterior al alcohol correspondiente. La conversión de (K) en un anhídrido mixto se lleva a cabo en presencia de una base adecuada. En algunas realizaciones, la base adecuada es la N-metilmorfolina. En algunas realizaciones, el cloroformiato de alquilo adecuado es el cloroformiato de isobutilo. En algunas realizaciones, la temperatura adecuada es de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 0 °C. En algunas realizaciones, el solvente adecuado es el tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, el solvente adecuado es el 1,2-dimetoxietano o éter dietílico. En algunas realizaciones, se utiliza una base adecuada tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. En algunas realizaciones, el cloroformiato de alquilo adecuado es el cloroformiato de etilo. En algunas realizaciones, el cloruro de acilo adecuado es el cloruro de pivaloilo. La reducción del anhídrido mixto se lleva a cabo añadiendo un agente reductor adecuado, tal como borohidruro sódico, utilizando un cosolvente adecuado, tal como metanol, a una temperatura de aproximadamente -10 a aproximadamente 0 °C. En algunas realizaciones, el cosolvente adecuado es agua. En algunas realizaciones, el cosolvente adecuado es el etanol. En algunas realizaciones, el ácido se convierte directamente en un alcohol utilizando un reactivo adecuado, tal como el complejo de borano-tetrahidrofurano, en tetrahidrofurano a una temperatura tal como de 0 a 23 oC.

20 El alcohol (L) se convierte en sulfonamida (4-e) utilizando las condiciones de reacción de Mitsunobu, a continuación se elimina el grupo protector Boc en condiciones ácidas y posteriormente se añade a fluoruro de arilo (N). La reacción de Mitsunobu se lleva a cabo en presencia de tiofenol, una trialkil- o triarilfosfina adecuada, tal como tributilfosfina, y un reactivo azodicarbonílico adecuado, tal como azodicarbonildipiperidina, a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 23 °C utilizando un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano. En algunas realizaciones, la triarilfosfina adecuada es la trifenilfosfina. En algunas realizaciones, el reactivo azodicarbonílico adecuado es el azodicarboxilato de diisopropilo. En algunas realizaciones, el solvente adecuado es éter, N,N-dimetilformamida o diclorometano. La eliminación del grupo protector Boc se lleva a cabo utilizando un ácido adecuado, tal como el ácido trifluoroacético, ácido sulfúrico o ácido clorhídrico, en un solvente adecuado, tal como diclorometano, dioxano o agua, a 23 °C. En algunas realizaciones, la reacción de desprotección se lleva a cabo a una temperatura de 0 a 23 °C. El material desprotegido crudo se añade posteriormente directamente a fluoruro de arilo (N) en presencia de un solvente adecuado, tal como N,N-diisopropilamina, en presencia de una base adecuada, tal como N,N-dimetilformamida, a una temperatura tal como 50 °C. En algunas realizaciones, la base adecuada es la trietilamina o el carbonato de potasio. En algunas realizaciones, la temperatura adecuada es de 50 a 70 °C.

30 Un ácido carboxílico de fórmulas (5-i-i) y/o (5-i-ii) se puede preparar mediante un método descrito en la presente, por ejemplo, de acuerdo con el siguiente ESQUEMA 5.

ESQUEMA 5



- El aldehído (5-a) se convierte en una sulfinilimina (5-b) utilizando una 2-metilpropano-2-sulfinamida racémica auxiliar y un catalizador ácido adecuado en un solvente adecuado (Acc. Chem. Res. 2002, 35, 984). En algunas realizaciones, el grupo auxiliar es la (S)-2-metilpropano-2-sulfinamida. En algunas realizaciones, el grupo auxiliar es la (R)-2-metilpropano-2-sulfinamida. En algunas realizaciones, el catalizador ácido adecuado es el sulfato de cobre (II) anhidro. En algunas realizaciones, el catalizador ácido adecuado es el etóxido de titanio (IV). La transformación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 60 °C utilizando un solvente adecuado. En algunas realizaciones, el solvente adecuado es el diclorometano. En algunas realizaciones, el solvente adecuado es el tetrahidrofurano.
- La sulfinilimina (5-b) se hace reaccionar un reactivo de Grignard generado de acuerdo con el procedimiento descrito en Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43, 3333, a una temperatura de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 0 °C, en un solvente adecuado (p. ej., tetrahidrofurano) para obtener una sulfinamida de fórmulas (5-c) y/o (5-d).
- Un compuesto de fórmulas (5-e-i) y/o (5-e-ii) se prepara llevando a cabo una reacción de Suzuki sobre compuestos de fórmulas (5-c) y/o (5-d) en condiciones con las que estará familiarizado un experto en la técnica (remítase a J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 4685; y Nature Protocols 2007, 2, 3115. Aldrichimica Acta 2006, 39, 17). En algunas realizaciones, el ligando adecuado para la reacción es el diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo. En algunas realizaciones, una fuente de paladio adecuada es el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0). En algunas realizaciones, la base adecuada es el fosfato de tripotasio.

Un compuesto de fórmulas (5-f-i) y/o (5-f-ii) se prepara mediante la eliminación quimioselectiva del grupo Boc de fórmulas (5-e-i) y/o (5-e-ii) en presencia de un grupo t-butil sulfonamida lábil a ácidos. En algunas realizaciones, la transformación se lleva a cabo en presencia de un ácido adecuado, tal como TFA, en un solvente adecuado, tal como diclorometano, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0 y aproximadamente 23 °C.

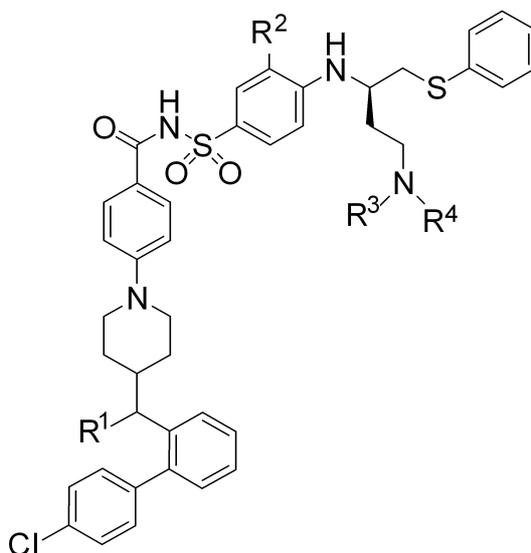
- 5 Un compuesto de fórmulas (5-h-i) y/o (5-h-ii) se prepara llevando a cabo una reacción de aminación catalizada por Pd en un compuesto de fórmulas (5-f-i) y/o (5-f-ii) en presencia de un compuesto de fórmula (5-g) en condiciones con las cuales estará familiarizado un experto en la técnica (remítase a Chem. Sci. 2011, 2, 27, y las referencias citadas en este). En algunas realizaciones, se utiliza un aducto de catalizador:ligando preformado adecuado tal como el aducto metilbutílico de cloro(2-diciclofosfino-2',6'-diisopropoxi-1,1'-bifenil)[2-(2-aminoetilfenil)]Pd(II). En algunas realizaciones, se añade más dicitohexil(2'6'-diisopropoxibifenil-2-il)fosfina. En algunas realizaciones, se utiliza una base adecuada incluido carbonato de cesio. La transformación se lleva a cabo a temperaturas comprendidas entre aproximadamente 80 y aproximadamente 120 °C.

- 15 Un compuesto de fórmulas (5-i-i) y/o (5-i-ii) se prepara como una mezcla de diastereómeros o como un único diastereómero llevando a cabo la hidrólisis del éster de un compuesto de fórmulas (5-h-i) y/o (5-h-ii) utilizando condiciones estándares con las cuales estará familiarizado un experto en la técnica.

III. COMPUESTOS DE LA PRESENTE INVENCION

Los compuestos proporcionados por la presente invención incluyen aquellos descritos de forma general anteriormente.

La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I):



20 Fórmula (I)

y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

R1 es -OH;

R2 es -S(O)₂CF₃;

R3 es alquilo C1-2, donde dicho alquilo C1-2 está opcionalmente sustituido con uno o más R40;

- 25 R4 es alquilo C1-2, donde dicho alquilo C1-2 está opcionalmente sustituido con uno o más R40;

R40 en cada caso se selecciona entre -OR_{40a} y -OP(=O)(OH)₂; y

R_{40a} es H.

- 30 A continuación se presentan realizaciones adicionales de la invención. Estas realizaciones adicionales se refieren a compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) y a sus sales farmacéuticamente aceptables. Tales sustituyentes específicos pueden utilizarse, cuando proceda, con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o realizaciones definidas anterior o posteriormente en la presente.

En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I), y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

ES 2 653 936 T3

R1 es -OH;

R2 es -S(O)2CF3;

R3 es alquilo C1-2, donde dicho alquilo C1-2 está opcionalmente sustituido con uno o más R40;

R4 es alquilo C1-2, donde dicho alquilo C1-2 está opcionalmente sustituido con uno o más R40;

5 R40 en cada caso se selecciona entre -OR40a y -OP(=O)(OH)2;

R40a es H; y

y donde al menos uno de R3 o R4 contiene un grupo -P(=O)-.

VALORES DE R3

10 En algunas realizaciones, R3 se selecciona entre -CH2OH. En algunas realizaciones, R3 es metilo. En algunas realizaciones, R3 es metilo opcionalmente sustituido con uno o más R40. En algunas realizaciones, R3 es etilo opcionalmente sustituido con uno o más R40. En algunas realizaciones, R3 es etilo. En algunas realizaciones, R3 es -CH2CH2OH. En algunas realizaciones, R3 es -CH2CH2OP(=O)(OH)2.

VALORES DE R4

15 En algunas realizaciones, R4 es metilo. En algunas realizaciones, R4 es metilo opcionalmente sustituido con uno o más R40. En algunas realizaciones, R4 es etilo opcionalmente sustituido con uno o más R40. En algunas realizaciones, R4 es etilo. En algunas realizaciones, R4 es -CH2CH2OH. En algunas realizaciones, R4 es -CH2CH2OP(=O)(OH)2.

VALORES DE R3 y R4

En otro aspecto, R3 se selecciona entre metilo y etilo, donde dicho metilo y

20 etilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R40; R4 es etilo, donde dicho etilo está opcionalmente sustituido con uno o más R40; y R40 es -OH.

En otro aspecto, R3 se selecciona entre metilo, etilo y 2-hidroxietilo; y R4 se selecciona entre metilo y 2-hidroxietilo.

VALORES DE R1, R2, R3 y R4

En algunas realizaciones, R1 es -OH; R2 es -S(O)2CF3; R3 es metilo; y R4 es -CH2CH2OH.

25 En algunas realizaciones, R1 es -OH; R2 es -S(O)2CF3; R3 es etilo; y R4 es -CH2CH2OH.

En algunas realizaciones, R1 es -OH; R2 es -S(O)2CF3; R3 es -CH2CH2OP(=O)(OH)2; y R4 es etilo.

30 En algunas realizaciones, R1 es -OH; R2 es -S(O)2CF3; R3 es -CH2CH2OP(=O)(OH)2; y R4 es metilo.

En un aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre:

4-(4-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-hidroxietil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida;

35 4-(4-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-(etil(2-hidroxietil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida;

N-(4-4-(bis(2-hidroxietil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)-4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzamida; y

y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre:

40 4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((S)-4-((2-hidroxietil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida;

- 4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida;
- 4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((S)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida;
- 5 4-(4-((S)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((S)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida;
- 4-(4-((S)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida;
- 10 4-(4-((R)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((S)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida;
- N-(4-((R)-4-(bis(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)-4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzamida;
- bis(dihidrogenofosfato) de 2,2'-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)zanodil)bis(etano-2,1-diilo);
- 15 dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo;
- dihidrogenofosfato de 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo;
- 20 dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo;
- dihidrogenofosfato de 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo;
- dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilo;
- 25 dihidrogenofosfato de 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilo;
- dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilo;
- 30 dihidrogenofosfato de 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilo;
- y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- Los ejemplos de compuestos de la presente invención incluyen:
- 4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida;
- 35 4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((S)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida;
- 4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida;
- 40 4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((S)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida;
- sal de 4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida y el ácido fórmico;
- sal de 4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((S)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida y el ácido fórmico;
- 45 sal de 4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida y el ácido fórmico;

- sal de 4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((S)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida y el ácido fórmico;
- 4-(4-((R)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida;
- 5 4-(4-((S)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((S)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida;
- 4-(4-((S)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida;
- 10 4-(4-((R)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((S)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida;
- sal de 4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida y el ácido fórmico;
- sal de 4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((S)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida y el ácido fórmico;
- 15 sal de 4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida y el ácido fórmico;
- sal de 4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((S)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida y el ácido fórmico; y
- 20 sal de N-(4-((R)-4-(bis(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)-4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzamida y el ácido fórmico.
- Los ejemplos de compuestos de la presente invención incluyen:
- sal clorhídrica de bis(dihidrogenofosfato) de 2,2'-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)zanodil)bis(etano-2,1-diilo);
- 25 sal clorhídrica de dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo;
- sal clorhídrica de dihidrogenofosfato de 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo;
- sal clorhídrica de dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo;
- 30 sal clorhídrica de dihidrogenofosfato de 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo;
- dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo;
- dihidrogenofosfato de 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo;
- 35 dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo;
- dihidrogenofosfato de 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo;
- 40 sal clorhídrica de dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilo;
- sal clorhídrica de dihidrogenofosfato de 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilo;
- sal clorhídrica de dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilo;
- 45 sal clorhídrica de dihidrogenofosfato de 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilo;

dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilo;

dihidrogenofosfato de 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilo;

5 dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((S)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilo; y

dihidrogenofosfato de 2-(((S)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilo.

En otro aspecto, se proporciona un compuesto seleccionado entre:

10 4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida;

4-(4-((R)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida;

15 dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo; y

dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilo;

y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 A continuación se exponen ejemplos de compuestos específicos que se describen en la presente en los siguientes EJEMPLOS. Los expertos en la técnica se darán cuenta de que los compuestos descritos en la presente, incluidos los expuestos en los EJEMPLOS, se pueden presentar como una forma libre no salina o como sales.

25 Se sobreentenderá que cualquier realización descrita en la presente se puede combinar con otras realizaciones descritas en la presente para proporcionar realizaciones adicionales. Por ejemplo, se pueden combinar valores diferentes del sustituyente R1 con valores diferentes de los sustituyentes R2 y R3; se pueden combinar valores diferentes del sustituyente R2 con valores diferentes de los sustituyentes R1 y R3; y se pueden combinar valores diferentes del sustituyente R3 con valores diferentes de los sustituyentes R1 y R2. Como podrá apreciar un experto en la técnica, toda combinación o grupo de sustituyentes se considera incluida en el alcance de la presente invención.

30 Los compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) pueden formar sales de adición de ácido o base, o zwitteriones estables farmacéuticamente aceptables y, en tales casos, la administración de un compuesto en forma de sal o zwitterión puede ser adecuada. Se pueden preparar sales o bases de compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) durante el aislamiento o después de la purificación de los compuestos. Los compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) tienen al menos un átomo de nitrógeno protonable y, por lo tanto, pueden formar sales de adición de ácido o base, por ejemplo, de 1 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1.1 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1.2 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1.3 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1.4 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1.6 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1.7 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1.8 a aproximadamente 3, de aproximadamente 1.9 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2.0 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2.1 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2.2 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2.3 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2.4 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2.5 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2.6 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2.7 a aproximadamente 3, de aproximadamente 2.8 a aproximadamente 3 o de aproximadamente 2.9 a aproximadamente 3 equivalentes de ácido o base por equivalente de compuesto.

45 Las sales pueden formarse por medios convencionales, como por ejemplo, haciendo reaccionar la forma de base libre del producto con uno o más equivalentes del ácido apropiado en un solvente o medio en el que la sal es insoluble o en un solvente, tal como el agua, que se elimina al vacío o mediante liofilización; o intercambiando los aniones de una sal existente por otro anión en una resina adecuada de intercambio iónico.

50 Los compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) son útiles por su capacidad para inhibir la actividad de Bcl-2 y Bcl-XL. Los compuestos también son útiles para tratar cánceres de todo tipo, como por ejemplo, neuroblastoma, carcinoma intestinal tal como el carcinoma de recto, carcinoma de colon, carcinoma debido a la poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario no relacionado con la poliposis, carcinoma esofágico, carcinoma labial, carcinoma laríngeo, carcinoma hipofaríngeo, carcinoma de lengua, carcinoma de las glándulas salivares, carcinoma gástrico, adenocarcinoma, carcinoma medular tiroideo, carcinoma papilar tiroideo, carcinoma renal, carcinoma del parénquima renal, carcinoma ovárico, carcinoma del cuello uterino, carcinoma del cuerpo uterino, carcinoma del endometrio, carcinoma del corion, carcinoma pancreático, carcinoma de próstata, carcinoma testicular, carcinoma de

5 mama, carcinoma urinario, melanoma, tumores cerebrales tales como el glioblastoma, astrocitoma, meningioma, meduloblastoma y tumores neuroectodérmicos periféricos, linfoma de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), linfoma folicular (LF), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de la zona marginal (LZM), leucemia de células peludas (LCP), linfoma periférico de linfocitos T (LPLT), linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda (LLA), leucemia linfocítica crónica (LLC/LLP), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (LMC), linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto, carcinoma hepatocelular, carcinoma de la vesícula biliar, carcinoma bronquial, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) son útiles para tratar el linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG). En algunas realizaciones, uno o más compuesto de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) son útiles para tratar el cáncer de próstata.

10 En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) son útiles para tratar el linfoma no hodgkiano. En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmula (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) son útiles para tratar la LLC. En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) son útiles para tratar el carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM). En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) son útiles para tratar el linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG). En algunas realizaciones, uno o más compuesto de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) son útiles para tratar el cáncer de próstata.

Los compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) también deberían ser útiles como estándares y reactivos en la determinación de la capacidad de un fármaco potencial para inhibir proteínas que contienen BH-3, particularmente la familia BCL2. Estos se proporcionarían en kits comerciales que comprenderían un compuesto de esta invención.

20 Se ha demostrado que los compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) inhiben las actividades de Bcl-2 y Bcl-XL en un ensayo basado en la siguiente descripción. Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) pueden variar con cambios estructurales, los compuestos típicos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) presentan actividades inhibitorias de Bcl-2 y Bcl-XL en concentraciones CI50 (concentraciones para conseguir un 50% de inhibición) o dosis inferiores a 10 µM.

25 Los siguientes ensayos celulares y de unión in vitro se pueden utilizar para determinar la actividad y la especificidad de compuestos de la presente invención respecto a la unión a Bcl-2 e inhibición de la función de Bcl-2 en una célula.

A. Ensayos de unión a Bcl-2

30 La afinidad por la unión FP de uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) a Bcl-xL y Bcl-2 se puede determinar utilizando varios métodos conocidos. Un tipo de ensayo es un ensayo de unión in vitro sensitivo y cuantitativo utilizando polarización de fluorescencia ("FP", por sus siglas en inglés) descrito por Wang, J.-L.; Zhang, Z.-J.; Choksi, S.; Sjam. S.; Lu, Z.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Komgold, R.; Huang, Z. Cell permeable Bcl-2 binding peptides: a chemical approach to apoptosis induction in tumor cells. Cancer Res. 2000, 60, 1498-1502).

35 Además, la afinidad por la unión de uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) a la proteína Bcl-2 in vitro se determinó mediante un ensayo de unión competitivo basado en polarización de fluorescencia. Por ejemplo, se pueden llevar a cabo los ensayos de polarización de fluorescencia ("FP") utilizando Bcl-2 marcada en el C terminal con 6XHIS (aa 1-204) y Bcl-XL marcada en el C terminal con 6XHIS (aa 1-209). El marcador puede ser un péptido sintético BH-3 del péptido Bim conjugado con isotiocianato de fluoresceína (FITC-DLRPEIRIAQELRRIGDEFNETYTRR). Se pueden añadir diluciones de Bcl-2 (1.3 nM) o Bcl-XL (0.8 nM) a diluciones en serie de antagonista y se pueden incubar durante una hora antes de añadir 2 nM del marcador peptídico fluorescente (Anaspec, Fremont, CA) en el tampón de ensayo. Las condiciones finales del tampón de ensayo pueden ser HEPES 20 mM, pH 7.5, DTT 1 mM, Tween-20 al 0.005% y NaCl 50 mM. Las muestras se pueden leer después de una incubación de 20 minutos. Los valores de la polarización de fluorescencia se puede representar gráficamente como una función de la concentración de antagonista.

45 Cuando se analizaron en un ensayo FP en función del ensayo FP descrito anteriormente, la actividad inhibitoria de los siguientes ejemplos se midió para las CI50 (µM) que se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	Ensayo FP de Bcl-XL CI ₅₀ (µM)	Ensayo FP de Bcl-2 CI ₅₀ (µM)
1	0.001	<0.0003
2	0.0008	0.0005
3	0.001	0.0008
4	0.001	0.002

5	0.001	0.0009
6	0.001	0.0009

B. Ensayos basados en células

Ciertos compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) se pueden estudiar en ensayos basados en células utilizando líneas celulares dependientes de Bcl-2 y Bcl-XL para determinar si se induce la apoptosis al tratar las líneas celulares con estos compuestos. Los ejemplos de líneas celulares incluyen la línea celular FDCC-1 transfectada con y que sobreexpresa Bcl-2, y la línea celular FDCC-1 transfectada con y que sobreexpresa Bcl-XL.

En esta descripción, el sufijo Cx-y tal como se utiliza en los términos alquilo Cx-y y similares (en los que x e y son números enteros) indica el rango numérico de átomos de carbono que están presentes en el grupo; por ejemplo, alquilo C1-4 incluye alquilo C1 (metilo), alquilo C2 (etilo), alquilo C3 (propilo e isopropilo) y alquilo C4 (butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y t-butilo).

Los compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) tienen centros quirales y, por lo tanto, existen como estereoisómeros. Se sobreentenderá que la invención contempla todos estos estereoisómeros, incluidos los enantiómeros y diastereoisómeros, así como también las mezclas de estos enantiómeros y/o las mezclas de estos diastereoisómeros. Debido a que los compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) pueden existir como formas racémicas u ópticamente activas, la invención incluye en su definición todas estas formas racémicas u ópticamente activas que poseen la actividad mencionada anteriormente. La presente invención abarca todos estos estereoisómeros que presentan la actividad definida en la presente. En toda esta solicitud, se pretende que, cuando no se indique la configuración absoluta de un centro asimétrico, el nombre del producto de esta invención contemple los estereoisómeros individuales así como también las mezclas de estereoisómeros.

La síntesis de formas ópticamente activas puede llevarse a cabo mediante técnicas estándares de la química orgánica muy conocidas en la técnica, por ejemplo, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Los racematos se pueden separar en enantiómeros individuales utilizando procedimientos conocidos (remítase, por ejemplo, a *Advanced Organic Chemistry: 3.a Edición*: autor J. March, p.104-107). Un procedimiento adecuado implica la formación de derivados diastereoméricos por reacción del material racémico con un auxiliar quiral, seguida de la separación, por ejemplo, mediante cromatografía, de los diastereómeros y la eliminación posterior de las especies auxiliares. De forma análoga, la actividad mencionada anteriormente se puede evaluar utilizando las técnicas de laboratorio estándares a las que se hace referencia más adelante en la presente.

Así pues, en toda la descripción, cuando se hace referencia a compuestos de Fórmulas (I), (I-a) (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), se sobreentenderá que el término compuesto incluye estereoisómeros, mezclas de estereoisómeros y polimorfos que inhiben la actividad de Bcl-2 en un ser humano o animal.

Los estereoisómeros se pueden separar utilizando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden aislar por separación de un racemato, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, resolución o HPLC. Los diastereoisómeros se pueden aislar por separación en virtud de las diferentes propiedades físicas de los diastereoisómeros, por ejemplo, mediante cristalización fraccionada, HPLC o cromatografía flash. Como alternativa, se pueden sintetizar estereoisómeros particulares por síntesis quiral a partir de materiales de partida quirales en condiciones que no provoquen la racemización ni epimerización, o por derivatización con un reactivo quiral.

Cuando se proporcione un estereoisómero específico (ya sea obtenido mediante separación, síntesis quiral u otros métodos), se proporciona de forma favorable sustancialmente aislado de otros estereoisómeros del mismo compuesto. En un aspecto, una mezcla que contiene un estereoisómero particular de un compuesto de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) puede contener menos de un 30%, particularmente menos de un 20% y más particularmente menos de un 10% en peso de otro(s) estereoisómero(s) del mismo compuesto. En otro aspecto, la mezcla que contiene un estereoisómero particular de un compuesto de Formulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) puede contener menos de un 6%, particularmente menos de un 3% y más particularmente menos de un 2% en peso de otro(s) estereoisómero(s) del compuesto. En otro aspecto, una mezcla que contiene un estereoisómero particular de un compuesto de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) puede contener menos de un 1%, particularmente menos de un 0.5%, más particularmente menos de un 0.3% y aún más particularmente menos de un 0.1% en peso de otro(s) estereoisómero(s) del compuesto.

Se sobreentenderá que, debido a que ciertos compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) definidos anteriormente pueden existir en formas tautoméricas, la invención incluye en su definición cualquiera de estas formas tautoméricas que posea la actividad o actividades mencionadas anteriormente. Por lo tanto, la invención se refiere a todas las formas tautoméricas de compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) que inhiben las actividades de Bcl-2 y/o Bcl-XL en un ser humano o animal.

También se debe sobreentender que ciertos compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) pueden existir tanto como formas solvatadas como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Se sobreentenderá que la invención abarca todas estas formas solvatadas.

- Además, a menos que se establezca lo contrario, se pretende que las estructuras representadas en la presente incluyan compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, incluidos el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C , quedan incluidos en el alcance de esta invención.
- 5 Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones, a modo de ejemplo, el grupo R1 de las Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) puede comprender uno o más átomos de deuterio. Las mezclas de formas isoméricas se pueden separar y/o purificar mediante técnicas con las que estará familiarizado un experto en este campo incluida cromatografía en columna.
- 10 Ciertos compuestos de la presente invención que contienen fosfato se pueden transformar de forma metabólica (tal como por hidrólisis, por ejemplo, con fosfatasas alcalinas) en un compuesto originario correspondiente. Tales compuestos que contienen fosfato están diseñados para mejorar las propiedades con base farmacéutica y/o farmacocinética asociadas con la molécula farmacéutica de partida. Los ejemplos de ventajas de un compuesto que contiene fosfato se centran en sus propiedades físicas, tales como una mejor solubilidad en agua para diversos tipos de
- 15 administración (p. ej., intravenosa, parenteral, subcutánea, intramuscular, etc.) a pH fisiológico en comparación con el fármaco de partida, o mejora la absorción en el aparato digestivo, o puede mejorar la estabilidad del fármaco durante un almacenamiento prolongado.

V. MÉTODOS

- 20 En un aspecto, se proporciona uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para emplear como medicamento.

En otro aspecto, se proporciona el uso de uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de al menos uno de los siguientes: carcinoma, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, tumores de origen mesenquimático, melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma y glioma.

- 25 En otro aspecto, se proporciona el uso de uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de al menos uno de los siguientes: cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer ovárico, LMA, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), LLC; carcinoma pulmonar microcítico (CPM), carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), incluidos los subtipos escamosos y no escamosos, cáncer pancreático, cáncer de próstata, linfoma no hodgkiniano, linfoma folicular (LF), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de la zona marginal (LZM), leucemia de células peludas (LCP) y linfoma periférico de linfocitos T (LPLT).
- 30

En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) son útiles para fabricar un medicamento para tratar al menos uno de los siguientes: linfoma no hodgkiniano, LLC, carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL) y cáncer de próstata.

- 35 En otro aspecto, se proporciona el uso de uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para tratar el cáncer.

En otro aspecto, se proporciona el uso de uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para producir un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

- 40 En otro aspecto, se proporciona el uso de uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para producir un efecto inhibitorio de Bcl-2 y/o Bcl-XL en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

- 45 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para el tratamiento o la profilaxis de al menos uno de los siguientes: carcinoma, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, tumores de origen mesenquimático, melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma y glioma, en un animal de sangre caliente tal como el ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de uno o más compuesto de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 50 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para tratar al menos uno de los siguientes: cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer ovárico, LMA, linfoma difuso de linfocitos B grandes (DLBCL), LLC; carcinoma pulmonar microcítico (CPM), carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), incluidos los subtipos escamosos y no escamosos, cáncer pancreático, cáncer de próstata, linfoma no hodgkiniano, linfoma folicular (LF), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de la zona marginal (LZM), leucemia de células peludas (LCP) y linfoma periférico de linfocitos T (LPLT) en un animal de sangre caliente tal como el ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 55

En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) son útiles para tratar al

menos uno de los siguientes: linfoma no hodgkiniano, LLC, carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) y cáncer de próstata.

5 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para producir un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En algunas realizaciones, el efecto antiproliferativo y/o proapoptótico es para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer ovárico, LMA, linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), LLC; carcinoma pulmonar microcítico (CPM), carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), incluidos los subtipos escamosos y no escamosos, cáncer pancreático, cáncer de próstata, linfoma no hodgkiniano, linfoma folicular (LF), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de la zona marginal (LZM), leucemia de células peludas (LCP) y linfoma periférico de linfocitos T (LPLT).

En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) presentan un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico que es útil para tratar al menos uno de los siguientes: linfoma no hodgkiniano, LLC, carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) y cáncer de próstata.

15 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para producir un efecto inhibitorio de Bcl-2 y/o Bcl-XL en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 Los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para tratar el cáncer en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, comprendiendo dicho método administrar a dicho animal una cantidad eficaz de uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 En otro aspecto, se proporciona uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para emplear en el tratamiento de al menos uno de los siguientes: carcinoma, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, tumores hematopoyéticos de linaje mieloides, tumores de origen mesenquimático, melanoma, seminoma, tetratocarcinoma, neuroblastoma y glioma.

30 En otro aspecto, se proporciona uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para emplear en el tratamiento de al menos uno de los siguientes: cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer ovárico, LMA, linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), LLC; carcinoma pulmonar microcítico (CPM), carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), incluidos los subtipos escamosos y no escamosos, cáncer pancreático, cáncer de próstata, linfoma no hodgkiniano, linfoma folicular (LF), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de la zona marginal (LZM), leucemia de células peludas (LCP) y linfoma periférico de linfocitos T (LPLT).

35 En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) son útiles para tratar al menos uno de los siguientes: linfoma no hodgkiniano, LLC, carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) y cáncer de próstata.

En otro aspecto más, se proporciona uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para emplear en la producción de un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

40 En algunas realizaciones, el efecto antiproliferativo y/o proapoptótico es para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer ovárico, LMA, linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), LLC; carcinoma pulmonar microcítico (CPM), carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), incluidos los subtipos escamosos y no escamosos, cáncer pancreático, cáncer de próstata, linfoma no hodgkiniano, linfoma folicular (LF), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de la zona marginal (LZM), leucemia de células peludas (LCP) y linfoma periférico de linfocitos T (LPLT).

45 En algunas realizaciones, uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) son útiles para producir un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico para tratar al menos uno de los siguientes: linfoma no hodgkiniano, LLC, carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) y cáncer de próstata.

En otro aspecto, se proporciona uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para emplear en la producción de un efecto inhibitorio de Bcl-2 y/o Bcl-XL en un animal de sangre caliente tal como el ser humano.

50 En otro aspecto, se proporciona uno o más compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para emplear en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

VI. COMPOSICIONES Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS

En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmulas (I), (I-a), (I-

b), (l-c), (l-d) y/o (l-e), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, grageas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, en forma de cremas, pomadas, geles, o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para administración por inhalación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo, en forma de un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo, en forma de una solución acuosa u oleosa estéril para la dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular o en forma de un supositorio para dosificación rectal). En algunas realizaciones, los compuestos y/o las composiciones de la presente invención se administran por vía intravenosa (I.V.).

Las composiciones de la presente invención se pueden obtener mediante procedimientos convencionales, utilizando excipientes farmacéuticos convencionales de uso común en la técnica. Así pues, las composiciones destinadas al uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o varios agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o conservantes.

15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para una formulación en comprimidos incluyen, por ejemplo, diluyentes inertes como lactosa, carbonato de sodio, fosfato de calcio o carbonato de calcio; agentes granulantes y desintegrantes como almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes como almidón; agentes lubricantes como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco; agentes conservantes como p-hidroxibenzoato de etilo o propilo; y antioxidantes como ácido ascórbico. Las formulaciones en comprimidos pueden estar recubiertas o no, ya sea para modificar su desintegración y la subsiguiente absorción del principio activo dentro del tracto gastrointestinal, o para mejorar su estabilidad y/o apariencia utilizando en ambos casos agentes y procedimientos de recubrimiento convencionales de uso común en la técnica.

20 Las composiciones para uso oral pueden presentarse en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente inerte sólido, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un aceite, como aceite de maní, parafina líquida o aceite de oliva.

25 Las suspensiones acuosas generalmente contienen el principio activo en forma de polvo finamente dividido o en forma de partículas nano- o micronizadas junto con uno o más agentes de suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes tales como lecitina o productos de la condensación de óxido de alquileno con ácidos grasos (por ejemplo, estearato de polioxietileno) o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de sorbitol polioxietileno o productos de la condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenooxicetanol, o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tales como monooleato de sorbitol polioxietileno o productos de la condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán polietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes como p-hidroxibenzoato de propilo o etilo; antioxidantes tales como ácido ascórbico; agentes colorantes; agentes saborizantes y/o agentes edulcorantes como sacarosa, sacarina o aspartamo.

30 Las suspensiones oleosas pueden formularse por suspensión del principio activo en un aceite vegetal, como aceite de maní, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida. Las suspensiones oleosas también pueden contener un agente espesante como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden agregar agentes edulcorantes, como los mencionados anteriormente, y agentes saborizantes para obtener un preparado oral agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse agregando un antioxidante como el ácido ascórbico.

35 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para preparar una suspensión acuosa por adición de agua contienen generalmente el principio activo junto con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados quedan ejemplificados por los mencionados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales como agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes.

40 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o aceite de maní, o un aceite mineral, como por ejemplo, parafina líquida, o una mezcla de cualquiera de estos. Los agentes emulsionantes adecuados son, por ejemplo, gomas naturales como goma arábiga o goma de tragacanto, fosfátidos naturales como soja, lecitina, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitán), y productos de la condensación de dichos ésteres parciales con un óxido de etileno como monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, saborizantes y conservantes.

45 Los jarabes y elixires pueden formularse con edulcorantes como glicerol, propilenglicol, sorbitol, aspartamo o sacarosa,

y también pueden contener un demulcente, conservante, saborizante y/o colorante.

Las composiciones farmacéuticas también pueden estar en forma de una suspensión oleosa o acuosa inyectable estéril, que puede formularse de acuerdo con los procedimientos conocidos, utilizando uno o más de los agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados mencionados anteriormente. Una preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un solvente o diluyente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, una solución en 1,3-butanodiol.

Las composiciones para la administración por inhalación pueden presentarse en forma de un aerosol presurizado convencional diseñado para dispensar el principio activo, ya sea como un aerosol que contiene un sólido finamente dividido o como microgotas líquidas. Se pueden emplear propelentes para aerosoles convencionales como hidrocarburos fluorados o hidrocarburos volátiles y el dispositivo de aerosol puede diseñarse convenientemente para dispensar una cantidad controlada de principio activo.

Para obtener más información sobre la formulación, se remite al lector al Capítulo 25.2 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

La cantidad de principio activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma farmacéutica variará necesariamente según el huésped tratado y la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación preparada para la administración a humanos por vía oral contendrá generalmente, por ejemplo, de 0.5 mg a 4 g de principio activo y estará compuesta por una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde aproximadamente un 5 hasta aproximadamente un 98 por ciento en peso de la composición total. Las formas de dosificación unitaria generalmente contendrán aproximadamente de 1 mg a aproximadamente 500 mg de un principio activo. Para consultar información adicional sobre las vías de administración y regímenes de dosificación, se remite al lector al Capítulo 25.3 del Volumen 5 de Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Como se indicó anteriormente, el tamaño de dosis requerido para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una patología particular variará necesariamente según el huésped tratado, la vía de administración y la gravedad de la enfermedad objeto de tratamiento. Se puede emplear una dosis diaria en el intervalo de 0.1-50 mg/kg. Por lo tanto, el médico que esté tratando a un paciente particular podrá determinar la dosis óptima.

VII. COMBINACIONES

El tratamiento contra el cáncer definido precedentemente se puede aplicar como una monoterapia o puede incluir, además del compuesto de la invención, cirugía convencional, radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásticos y sus combinaciones, tal como se emplean en la oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucil, bendamustina, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina, capecitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina; y taxoides como taxol y taxotere; e inhibidores de polo cinasas o proteínas cinesinas motoras); e inhibidores de topoisomerasas (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán, camptotecina, pixantrona e irinotecán); inhibidores de mecanismo de reparación del ADN tales como CHK cinasa, inhibidores de proteínas cinasas dependientes del ADN e inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa (inhibidores de PARP), ATM o ATR; e inhibidores de Hsp90 tales como tanespamicina y retaspimicina. Compuestos que inhiben el avance del ciclo celular tales como agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina; epotilonas tales como ixabepilona; y taxoides como taxol y taxotere; inhibidores de cinasas semejantes a polo; e inhibidores de proteínas cinesinas motoras como los inhibidores de la proteína Eg5); inhibidores de aurora cinasas (por ejemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de cinasas dependientes de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4 (por ejemplo, flavopiridol/Alvocidib, roscovitina, seliciclib); inhibidores de la función de las proteínas centroméricas tales como inhibidores de CENP-E.

(ii) agentes citostáticos como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno e idoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y busarelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano); inhibidores de la 5^α-reductasa tales como finasteride; e inhibidores de CYP17A1 tales como acetato de abiraterona;

(iii) agentes antiinvasión [por ejemplo, inhibidores de la familia de cinasas c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilenodioxianilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Solicitud de Patente Internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-ilamino]tiazol-

5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor activador del plasminógeno tipo uroquinasa o anticuerpos de heparanasa, inhibidores de FAK o cinasas de adhesión focal, inhibidores o anticuerpos del receptor cinasa MET o el factor de crecimiento hepatocítico del ligando de MET;

5 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquiera de los anticuerpos del factor de crecimiento o del receptor del factor de crecimiento descritos por Stern et al. en Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, págs. 11-29); dichos inhibidores también incluyen los
10 inhibidores de tirosina cinasas, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de la familia de tirosina cinasas EGFR como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI 774) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de la tirosina cinasa erbB2 como lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento hepatocítico;
15 inhibidores de la familia del factor de crecimiento insulinoide; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tales como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de tirosina cinasas del bazo (SYK) tales como fostamatinib disódico (R788/R406), PRT062607; inhibidores de serina/treonina cinasas (por ejemplo, inhibidores de la señalización Ras/Raf como inhibidores de la farnesil transferasa, por ejemplo, sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R75777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de la señalización celular a través de cinasas MEK y/o AKT, inhibidores de c-kit, inhibidores de la cinasa abl, inhibidores de la cinasa PI3, inhibidores de la cinasa Flt3, inhibidores de la cinasa CSF-1R, inhibidores del receptor cinasa IGF (factor de crecimiento insulinoide); inhibidores de aurora cinasas (por ejemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o de CDK4; e inhibidores de la señalización de JAK/STAT tales como inhibidores de Pim cinasas e inhibidores de Jak 1 y 2 cinasas (por ejemplo, AZD1480, Ruxolitinib);
20
25

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular [por ejemplo, el anticuerpo del factor del crecimiento celular endotelial antivascular bevacizumab [Avastin™], por ejemplo, un inhibidor del receptor tirosina quinasa del VEGF tal como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), compuestos tales como los descritos en las Solicitudes de Patente Internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que trabajan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función integrina $\alpha\beta 3$ y angiostatina)];
30

(vi) agentes perjudiciales vasculares como combretastatina A4 y compuestos divulgados en las Solicitudes Internacionales de Patente WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213; e inhibidores de angiopoyetinas o sus receptores (Tie-1 y Tie-2);
35

(vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo zibotentán (ZD4054) o atrasentán;

(viii) terapias antisentido, por ejemplo, las que tienen como blanco de acción los indicados anteriormente, tales como ISIS 2503, un agente antisentido anti-ras; o oblimersen sódico, un agente antisentido anti-Bcl-2;

(ix) tratamientos genoterápicos incluidos, por ejemplo, los tratamientos para reemplazar genes aberrantes, tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, tratamientos GDEPT (terapia con profármacos activados enzimáticamente dirigida por genes) como los que emplean citosina desaminasa, timidina cinasa o una enzima nitroreductasa bacteriana, y tratamientos que aumentan la tolerabilidad del paciente a la quimioterapia o la radioterapia como la genoterapia de multirresistencia;
40

(x) tratamientos inmunoterápicos incluidos, por ejemplo, tratamientos ex vivo e in vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, como la transfección con citocinas tales como la interleucina 2, interleucina 4 o el factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos, tratamientos para disminuir la anergia de los linfocitos T, tratamientos que emplean células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, tratamientos que emplean líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas, tratamientos que emplean anticuerpos anti-idiotípicos, tratamientos para aumentar el número de linfocitos T incluidos anticuerpos CTLA4 y anticuerpos contra CD137, PD-1 o B7-H1, agonistas de receptores toll; anticuerpos agonistas de CD40 tales como SGN-40 (Dacetuzumab) o del receptor de Tweak tales como PDL-192; anticuerpos agonistas de FAS; tratamientos que utilizan anticuerpos de antígenos asociados con tumores y anticuerpos que provocan la depleción de tipos de células diana (p. ej., anticuerpos anti-CD20 no conjugados como Rituximab, ofatumumab, Obinutuzumab, anticuerpos anti-CD19 como MEDI-551, anticuerpos anti-CD52 como Alemtuzumab, anticuerpos anti-CD37 como TRU-016, anticuerpos anti-CD22 como Inotuzumab, anticuerpos anti-CD20 radiomarcados Bexxar y Zevalin, y el anticuerpo anti-CD54 Campath; inmunotoxinas tales como moxetumumab pasudotox), tratamientos que utilizan anticuerpos anti-idiotípicos, tratamientos que aumentan la función de los linfocitos citolíticos y tratamientos que utilizan conjugados de anticuerpo-toxina (p. ej., el anticuerpo anti-CD33 Mylotarg). Modificadores inmunitarios como Revlimid (Lenalidomida);
45
50
55

- (xi) tratamientos proapoptóticos incluidos anticuerpos del receptor de muerte celular 4 o del receptor de muerte celular 5, anticuerpos que se unen tanto al receptor de muerte celular 4 como al receptor de muerte celular 5; miméticos de SMAC o compuestos que inhiben las interacciones proteína-proteína del inhibidor de proteínas de la apoptosis tales como cIAP-1, cIAP-2 y XIAP; moléculas de ARN antisentido o pequeño interferente de cIAP-1, cIAP-2, XIAP o supervivientes;
- (xii) tratamiento con citocinas incluidos el factor de necrosis tumoral alfa y la proteína Trail recombinante o miméticos proteicos o de molécula pequeña de la proteína Trail; ligandos FAS o Tweak, o miméticos de estos ligandos;
- (xiii) potenciadores de la eficacia tales como leucovorina;
- (xiv) radiación; dicha radioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías o radiaciones:
- (a) radioterapia externa con radiación electromagnética y radioterapia intraoperativa con radiación electromagnética;
- (b) radioterapia interna o braquiterapia; incluidas la radioterapia intersticial o la radioterapia intraluminal; y/o
- (c) radioterapia sistémica incluidos yodo 131 y estroncio 89;
- (xv) inhibidores de la señalización de los receptores de antígeno incluidos los inhibidores de tirosina cinasas del bazo (Syk) como fostamatinib (R788/R406), PRT062607, inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (Btk) tales como PCI-32765, AVL-292, inhibidores de proteína cinasa C tales como sotrastaurina, inhibidores de IKK/NFkB, inhibidores de la PI3 cinasa como CAL-101 (GS 1101), Enzastaurina, AZD8186, inhibidores de la PI3 cinasa como CAL-101 (GS 1101), Enzastaurina, AZD8186, inhibidores de BCL6; y
- (xvi) reguladores del tráfico/la migración de células hematopoyéticas incluidos agentes que tienen como blanco de acción CXCR4 tales como Plerixafor (rINN y USAN, también conocido como MOZOBIL, JM 3100 y AMD3100), BKT140, inhibidores de Syk tales como fostamatinib, agentes que tienen como blanco de acción VLA-4 y agentes que tienen como blanco de acción CD44; y
- (xvii) inhibidores de la degradación proteica mediada por proteasomas incluidos inhibidores de proteasomas tales como Velcade™ (bortezomib), carfilzomib, inhibidores de ubiquitina ligasas e inhibidores de ubiquitina proteasas, inhibidores de la modificación proteica por Nedd-8, inhibidores de la sumolización proteica.

Dicho tratamiento conjunto se puede conseguir con dosis simultáneas, secuenciales o separadas de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean compuestos de esta invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, dentro del intervalo de dosis descrito anteriormente en la presente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosis autorizado.

- Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de Fórmulas (I), (I-a), (I-b), (I-c), (I-d) y/o (I-e) y sus sales farmacéuticamente aceptables también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la normalización de sistemas de prueba in vitro e in vivo para evaluar los efectos de los inhibidores de Bcl-2 y/o Bcl-XL en animales de laboratorio, tales como gatos, perros, conejos, monos, ratas y ratones, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.
- En cualquiera de las composiciones farmacéuticas, procesos, usos, medicamentos y peculiaridades de fabricación de la presente invención anteriormente mencionados, también se aplican cualquiera de las realizaciones alternativas de compuestos de la presente invención descritas en la presente.

Ejemplos

A continuación, la invención se describirá además mediante los siguientes ejemplos ilustrativos, en los que, a menos que se indique lo contrario:

- (i) las temperaturas se presentan en grados Celsius (°C); las operaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente, es decir, en el rango de 18-25 °C;
- (ii) las soluciones orgánicas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, a menos que se indique lo contrario; la evaporación de solvente orgánico se llevó a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida (4.5 – 30 mmHg) con una temperatura del baño de hasta 60 °C;
- (iii) cromatografía en columna quiere decir cromatografía flash en gel de sílice; la cromatografía en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas de gel de sílice;
- (iv) en general, las reacciones se monitorizaron por TLC o cromatografía líquida/espectroscopía de masas (LC/MS) y los tiempos de reacción se proporcionan a modo meramente ilustrativo;
- (v) los productos finales presentan resultados satisfactorios para los espectros de resonancia magnética

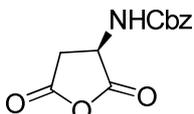
nuclear protónica (RMN) y/o espectros de masas;

- (vi) los rendimientos se dan a título meramente ilustrativo y no son necesariamente los que se pueden obtener mediante el desarrollo de procesos diligentes; las preparaciones se repitieron si se requería más material;
- 5 (vii) los datos de RMN, si se presentan, se presentan en forma de valores delta para los protones diagnósticos principales, dados en partes por millón (ppm) respecto a un patrón interno de tetrametilsilano (TMS);
- (viii) los símbolos químicos gozan de su significado habitual;
- (ix) en el caso en que la nomenclatura asignada a un compuesto determinado no se corresponda con la estructura representada para el compuesto en la presente, la estructura gozará de prioridad;
- (x) las proporciones de solventes se proporcionan en términos de volumen:volumen (v/v);
- 10 (xi) "ISCO" se refiere a la cromatografía flash en columna en fase normal utilizando cartuchos de gel de sílice preempaquetada (12 g, 40 g, etc.) empleados de acuerdo con las instrucciones del fabricante y adquiridos de ISCO, Inc, 4700 Superior Street Lincoln, NE, EE. UU.;
- 15 (xii) una "columna Gilson" se refiere a una columna de HPLC YMC-AQC18 de fase inversa con las siguientes dimensiones: 20 mm/100 y 50 mm/250, en H₂O/MeCN con un 0.1% de TFA como fase móvil, a menos que se establezca lo contrario, empleada de acuerdo con las instrucciones del fabricante y adquirida de Gilson, Inc. 3000 Parmenter Street, Middleton, WI 53562-0027, EE. UU.; o una columna de HPLC Atlantis T3 de fase inversa (Waters Corp., 34 Maple St., Milford, MA 01757, EE. UU.) con las siguientes dimensiones: 20 mm/100 y 50 mm/250, en H₂O/MeCN con un 0.1% de TFA como fase móvil a menos que se establezca lo contrario. Ambas columnas se utilizaron con un equipo de HPLC preparativa (cromatografía líquida de alta resolución) adquirido de Gilson, Inc. 3000
- 20 Parmenter Street, Middleton, WI 53562-0027, EE. UU., de acuerdo con las instrucciones del fabricante;
- (xiii) "SFC (cromatografía de fluidos supercríticos)" se refiere a un sistema de SFC analítica (sistema de SFC analítica ASC-1000 con un detector de haz de diodos o sistema de SFC analítica/MS AMS-1000 con detección de haz de diodos y espectrómetro de masas) y/o SFC preparativa (APS-1000 SFC preparativa AutoPrep o SFC MultiGram III), utilizado con dióxido de carbono, de acuerdo con las instrucciones del fabricante, adquirido de Waters Corp., 34 Maple
- 25 Street, Milford, MA 01757, EE. UU.;
- (xiv) se utilizan columnas Chiralpak® (p. ej., del tipo "IA", "IB" y/o "IC"), de acuerdo con las instrucciones del fabricante, adquiridas de Chiral Technologies, Inc. 800 North Five Points Road West Chester, PA19380, EE. UU.;
- (xv) exceso enantiomérico para cada enantiómero individual (e.e.): > % calculado utilizando el porcentaje de área a 220 nm o 254 nm a menos que se establezca lo contrario;
- 30 (xvi) exceso diastereomérico para cada diastereómero individual (e.d.): > % calculado utilizando el porcentaje de área a 220 nm o 254 nm a menos que se establezca lo contrario;
- (xvii) la rotación o las rotaciones $[\alpha]$ específicas se calcularon sobre la base de la siguiente ecuación: $[\alpha] = (100 \cdot \alpha) / (l \cdot c)$, α es la rotación observada, l es el paso óptico y c es la concentración del compuesto;
- (xviii) las rotaciones ópticas observadas se midieron utilizando un polarímetro PerkinElmer, modelo 341, adquirido de PerkinElmer, 940 Winter Street, Waltham, MA 02451, EE. UU.;
- 35 (xix) los espectros de FT-IR (espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier) se midieron utilizando un FTIR Nicolet Magna 560 (Thermo Fisher Scientific 81 Wyman Street, Waltham, MA 02454, EE. UU.) dotado de un montaje de ATR Harrick SplitPea™ de 32 barridos, 4000-600 cm⁻¹; la muestra se aplicó directamente sobre la superficie del ATR, el valor del ruido de fondo se registró antes de empezar a analizar la muestra y posteriormente se sustrajo el valor del ruido de fondo del valor de la muestra;
- 40 (xx) los espectros de masas se adquirieron cuando las muestras se separaron utilizando cromatografía líquida en fase inversa (LC) y se detectaron mediante espectrometría de masas (MS) con ionización por electronebulización (ESI) en modo de ión positivo y negativo; se presentan los valores de m/z; generalmente, solo se presentan los iones correspondientes a la masa original; y a menos que se establezca lo contrario, la masa iónica presentada es (M+H)⁺ o (M-H)⁺; y
- 45 (xxi) Se han empleado las siguientes abreviaturas:
- | | |
|-----|---------------------|
| Cbz | benciloxicarbonilo; |
| DCM | diclorometano; |
| DCE | 1,2-dicloroetano; |

	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución;
	DIPEA	N, N-diisopropiletilamina;
	DMF	N,N-dimetilformamida;
	EDC	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida;
5	HOBt	1-hidroxibenzotriazol hidratado;
	THF	tetrahidrofurano;
	DMAP	4-dimetilaminopiridina;
	DMSO	sulfóxido de dimetilo;
	EtOAc	acetato de etilo;
10	Et2O	éter dietílico;
	TA	temperatura ambiente;
	d/n	durante toda la noche;
	h	hora(s);
	min	minuto(s);
15	DMA	N,N-dimetilacetamida;
	TEA	triethylamina;
	TASF	difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio; y
	HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

Intermedio 1

20 (R)-2,5-dioxotetrahidrofuran-3-ilcarbamato de bencilo



25 Una mezcla del ácido (R)-2-(benciloxycarbonilamino)succínico (Aldrich, 30 g, 112.26 mmol) y anhídrido acético (65.7 ml, 696.02 mmol) se agitó durante la noche a temperatura ambiente; durante este tiempo la mezcla de reacción se volvió transparente. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida (temperatura del baño de agua 65 °C), se añadió tolueno (3 x 50 ml) al concentrado para formar un azeótropo y se obtuvo el producto del título después de secar ~48 horas a 60 °C al alto vacío (28.0 g, rendimiento: casi cuantitativo).

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 2.94 (dd, 1 H) 3.28 (dd, 1 H) 4.61 - 4.82 (m, 1 H) 5.08 (s, 2 H) 7.21 - 7.51 (m, 5 H) 8.16 (d, 1 H)

Rotación óptica:

30 Concentración: 0.14 g/dl

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C

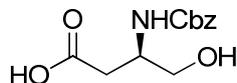
Paso óptico: 10 cm

35 Volumen de la celda: 1 ml

Solvente: CH₂Cl₂[α]= +13

Intermedio 2

Ácido (R)-3-(benciloxycarbonilamino)-4-hidroxi-butanoico



5 Una solución de (R)-2,5-dioxotetrahidrofuran-3-ilcarbamato de bencilo (Intermedio 1, 53.28 g, 213.79 mmol) en THF (330 ml) se añadió en un periodo de 4 horas utilizando un embudo de adición a una mezcla de borohidruro sódico (8.09 g, 213.79 mmol) en THF (330 ml) a 0 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La solución se concentró posteriormente a presión reducida hasta 1/4 del volumen original, se enfrió hasta 0 °C y se detuvo cuidadosamente añadiendo agua (400 ml) lentamente. La mezcla se acidificó hasta pH 4 con ácido clorhídrico acuoso 1N y se extrajo con Et2O (5 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na2SO4) y se concentraron al vacío para proporcionar el producto del título (45.9 g, rendimiento: 85%).

1H RMN (300 MHz, METANOL-d4) δ ppm 2.41 - 2.54 (m, 1 H) 2.56 - 2.70 (m, 1 H) 3.33 (dt, 2 H) 3.42 - 3.65 (m, 2 H) 3.95 - 4.12 (m, 1 H) 5.01 - 5.22 (m, 2 H) 7.14 - 7.46 (m, 5 H).

LCMS: (ESI) m/z 254.1[M+H]+.

Rotación óptica:

15 Concentración: 0.14 g/dl

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C

Paso óptico: 10 cm

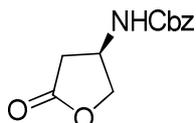
20 Volumen de la celda: 1 ml

Solvente: CH2Cl2

[α]= +13

Intermedio 3

(R)-5-oxotetrahidrofuran-3-ilcarbamato de bencilo



25 Se disolvió el ácido (R)-3-(benciloxycarbonilamino)-4-hidroxi-butanoico (Intermedio 2, 27.7 g, 109.38 mmol) en tolueno (648 ml). Se añadió el ácido p-toluenosulfónico (367 mg, 2.13 mmol) a la solución y la mezcla resultante se calentó a reflujo en las condiciones de Dean-Stark durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió éter dietílico (200 ml) y se observó formación de cristales en reposo. Los cristales se filtraron al vacío. Las aguas madres se concentraron al vacío y se añadió más éter dietílico (40 ml). Se formaron más cristales que se filtraron al vacío. Ambos lotes de cristales se combinaron para proporcionar el producto del título (22.8 g, rendimiento: 83%).

30 1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.49 (dd, 1 H) 2.76 - 2.94 (m, 1 H) 4.24 (d, 1 H) 4.42 - 4.61 (m, 2 H) 5.03 - 5.24 (m, 3 H) 7.27 - 7.46 (m, 5 H).

35 LCMS: (ESI) m/z 234 [M-H]+.

Rotación óptica:

Concentración: 0.155 g/dl

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

40 Temperatura: 20 °C

Paso óptico: 10 cm

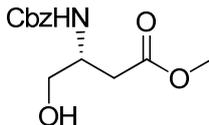
Volumen de la celda: 1 ml

Solvente: CH₂Cl₂

[α]= +46

5 Intermedio 4

(R)-3-(Benciloxycarbonilamino)-4-hidroxi-butanoato de metilo

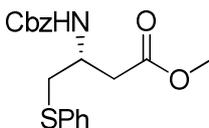


10 Se disolvió (R)-5-oxotetrahidrofuran-3-ilcarbamato de bencilo (Intermedio 3, 27.0 g, 114.78 mmol) en metanol (75 ml) y se añadió trietilamina (75 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se dejó agitar durante toda la noche a esta temperatura. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar el producto del título. Este material se utilizó para preparar el Intermedio 5 sin purificación posterior.

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.67 (d, 2 H) 3.60 - 3.72 (m, 3 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 4.00 - 4.15 (m, 2 H) 5.03 - 5.18 (m, 2 H) 5.52 (s a, 1 H) 7.28 - 7.42 (m, 5 H).

Intermedio 5

15 (R)-3-(Benciloxycarbonilamino)-4-(feniltio)butanoato de metilo

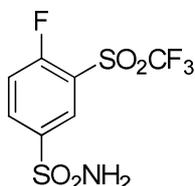


20 A una solución de bencenotiol (11.16 ml, 108.65 mmol) se añadieron (R)-3-(benciloxycarbonilamino)-4-hidroxi-butanoato de metilo (Intermedio 4, 26.4 g, 98.77 mmol) y tributilfosfina (34.5 ml, 138.28 mmol) en THF anhidro (350 ml) en atmósfera de nitrógeno. Se añadió una solución de (E)-diazeno-1,2-diilbis(piperidin-1-ilmetanona) (34.9 g, 138.22 mmol) en THF anhidro (350 ml) gota a gota en un periodo de 30 minutos. Durante la adición se formó un precipitado blanco y se continuó agitando durante 2 horas una vez finalizada la adición. El precipitado blanco se filtró y la evaporación de los componentes volátiles a presión reducida proporcionó un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, eluyendo con un 0→100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto del título (25.0 g, rendimiento: 70%).

25 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.59 - 2.73 (m, 1 H) 2.75 - 2.88 (m, 1 H) 3.04 - 3.19 (m, 1 H) 3.21 - 3.37 (m, 1 H) 3.57 - 3.69 (m, 3 H) 4.08 - 4.24 (m, 1 H) 5.00 - 5.14 (m, 2 H) 5.46 (s a, 1 H) 7.14 - 7.48 (m, 10 H).

Intermedio 6

4-Fluoro-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida



30 Una mezcla del ácido clorosulfónico (49.3 ml, 736.31 mmol) y 1-fluoro-2-(trifluorometilsulfonyl)benzeno (60.0 g, 262.9 mg) se calentó a 125 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y a continuación se vertió cuidadosamente sobre 500 ml de hielo picado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron con sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El concentrado se disolvió en alcohol isopropílico (1200 ml) y se enfrió hasta -65 °C. Se añadió una solución de hidróxido de amonio (280 ml) a una velocidad tal que la temperatura interna no superara -60 °C. Una vez finalizada la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C durante ~1.5 horas. La solución se enfrió de nuevo posteriormente hasta aproximadamente -50 °C y se acidificó añadiendo HCl concentrado (240 ml) gota a gota, lo cual produjo la formación de un precipitado blanco. El sólido se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para eliminar los componentes volátiles. La mezcla resultante se filtró y el sólido recogido combinado se lavó con agua (~200 ml). El filtrado se extrajo posteriormente con EtOAc (2 x 250 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron con sulfato de sodio y se filtraron. Tras

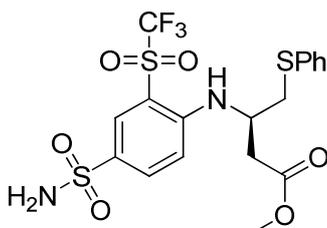
concentrar los componentes volátiles a presión reducida, se obtuvo un aceite, que se cristalizó en acetato de etilo/hexano para proporcionar el producto del título (45.0 g, rendimiento: 56%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.70 - 7.90 (m, 2 H) 7.98 (dd, 1 H) 8.32 - 8.60 (m, 2 H).

LCMS: (ESI) m/z 306 [M-H]⁺.

5 Intermedio 7

(R)-4-(Feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-butanoato de metilo



Paso 1: Una solución de (R)-3-(benciloxycarbonilamino)-4-(feniltio)butanoato de metilo (Intermedio 5, 25.6 g, 71.22 mmol), y TFA (200 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. El exceso de reactivo se eliminó a presión reducida y se añadieron al concentrado 50 ml de DCM para formar un azeótropo que se eliminó al vacío para proporcionar (R)-3-amino-4-(feniltio)butanoato de metilo, sal trifluoroacética, que se utilizó en la preparación del Intermedio 7, Paso 2 sin purificación posterior.

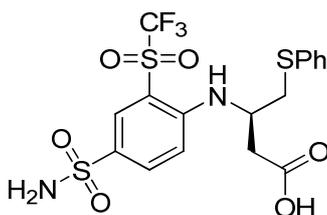
Paso 2: Se añadieron 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida (Intermedio 6, 21.67 g, 71.22 mmol) y DIPEA (129 ml, 738 mmol) a una solución de (R)-3-amino-4-(feniltio)butanoato de metilo, sal trifluoroacética, (Intermedio 7, Paso 2) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción resultante se calentó a 50 °C durante 1.5 horas, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo (500 ml), y se lavó con agua (250 ml) y salmuera (250 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, eluyendo con 0→30% de EtOAc/DCM durante 54 minutos) para proporcionar el producto del título (20.5 g, rendimiento: 56%).

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.75 - 2.88 (m, 2 H) 3.06 - 3.20 (m, 2 H) 3.63 - 3.76 (m, 3 H) 4.04 - 4.21 (m, 1 H) 4.84 (s, 1 H) 6.55 (d, 1 H) 7.19 - 7.49 (m, 5 H) 7.85 (dd, 1 H) 8.28 (d, 1 H).

LCMS: (ESI) m/z 511 [M-H]⁺.

Intermedio 8

Ácido (R)-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanoico



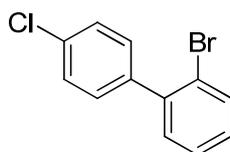
En un matraz de 100 ml se introdujo (R)-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanoato de metilo (Intermedio 7, 7.5 g, 14.63 mmol) y se añadieron THF (117 ml), MeOH (39 ml) y agua (39 ml) secuencialmente. Se añadió LiOH (1.05 g, 43.9 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar los componentes volátiles y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una solución acuosa de HCl (1N) gota a gota a la solución y la mezcla resultante se filtró. La masa retenida en el filtro se secó al vacío a 60 °C para proporcionar el producto del título (6.8 g, rendimiento: 93%).

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.70 - 3.02 (m, 2 H) 3.04 - 3.26 (m, 2 H) 4.01 - 4.20 (m, 1 H) 4.95 (s, 2 H) 6.54 (d, 1 H) 7.29 - 7.49 (m, 5 H) 7.85 (dd, 1 H) 8.26 (d, 1 H).

LCMS: (ESI) m/z 497 [M-H]⁺.

35 Intermedio 9

2-Bromo-4'-clorobifenilo



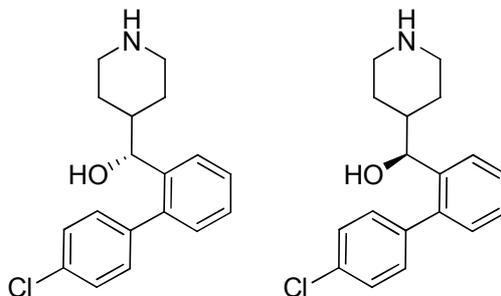
5 Se añadieron carbonato de sodio (19.8 g, 186.81 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (1.05 g, 0.90 mmol) a una solución de 1,2-dibromobenceno (12.8 ml, 105.98 mmol) y ácido 4-clorofenilborónico (14.1 g, 90.08 mmol) en tolueno (170 ml) y agua (80 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno y se calentó a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se repartió entre NH₄Cl acuoso saturado y acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 330 g de gel de sílice, eluyendo con 100% de hexanos) para proporcionar el producto del título (17.0 g, rendimiento: 71 %).

10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.34 (td, 1 H) 7.37 - 7.45 (m, 3 H) 7.45 - 7.50 (m, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 2 H) 7.75 (d, 1 H).

GC-MS: 268 [M]

Intermedio 10

(R)-(4'-Clorobifenil-2-il)(piperidin-4-il)metanol y (S)-(4'-clorobifenil-2-il)(piperidin-4-il)metanol, mezcla de enantiómeros

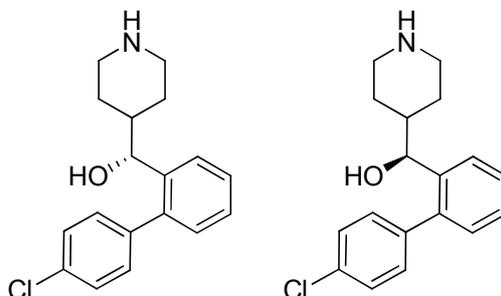


15 Se añadió n-butilitio (29.4 ml, 47.09 mmol) gota a gota a una solución de 2-bromo-4'-clorobifenil (Intermedio 9, 12 g, 44.85 mmol) en THF (220 ml) en atmósfera de nitrógeno a -78 °C. La mezcla coloreada resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos y se añadió una solución de 4-formilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (10.04 g, 47.09 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C durante 3 horas y después se detuvo con una solución acuosa saturada de NH₄Cl. La capa acuosa se extrajo (3 x) con acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se secaron con MgSO₄. La mezcla se filtró y la evaporación de los componentes volátiles a presión reducida proporcionó un residuo, que se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 330 g de gel de sílice, eluyendo con 0→40% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 4-[(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil]piperidin-1-carboxilato de tert-butilo como una mezcla de enantiómeros.

20

Intermedio 10A

25 (R)-(4'-Clorobifenil-2-il)(piperidin-4-il)metanol y (S)-(4'-clorobifenil-2-il)(piperidin-4-il)metanol, mezcla de enantiómeros



Como procedimiento alternativo a las preparaciones del INTERMEDIO 10, se preparó (R)-(4'-clorobifenil-2-il)(piperidin-4-il)metanol y (S)-(4'-clorobifenil-2-il)(piperidin-4-il)metanol, mezclas de enantiómeros, de acuerdo con los Pasos 1 y 2 como se indica a continuación.

30 Paso 1: En un matraz de fondo redondo de 50 ml secado con calor se introdujo el complejo de i-PrMgCl/LiCl (1.3 M en THF, 12.0 ml, 15.6 mmol) en atmósfera de nitrógeno. El matraz se enfrió hasta aproximadamente -15 °C) y se añadió 2-bromo-4'-clorobifenilo (Intermedio 9, 4.01 g, 14.99 mmol). La mezcla resultante se agitó a -15 °C durante 1 hora, después a 0 °C durante 2.5 horas y posteriormente se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió 4-formilpiperidin-1-carboxilato de tert-butilo (3.53 g, 16.35 mmol)

en THF (5.0 ml) gota a gota en aproximadamente 5 minutos y la mezcla resultante se dejó agitar durante 90 minutos a esta temperatura. La mezcla de reacción se detuvo añadiendo NH₄Cl acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 60 ml). La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 120 g de gel de sílice, eluyendo con 100% de hexanos →50% de EtOAc/hexanos y posteriormente con 0→3% de MeOH/DCM) para proporcionar (R)-4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y (S)-4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo, mezcla de enantiómeros, (2.04 g, rendimiento: 43%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.61 (cd, 1 H) 0.81 - 0.96 (m, 2 H) 1.33 (s, 9 H) 1.50 - 1.63 (m, 1 H) 1.74 - 1.85 (m, 1 H) 3.63 - 3.78 (m, 1 H) 3.81 - 3.93 (m, 1 H) 4.28 (dd, 1 H) 5.21 (d, 1 H) 7.12 (d, 1 H) 7.26 - 7.38 (m, 3 H) 7.41 (t, 1 H) 7.50 (d, 2 H) 7.56 (d, 1 H).

LCMS: (ESI) m/z 424 [M+Na]⁺

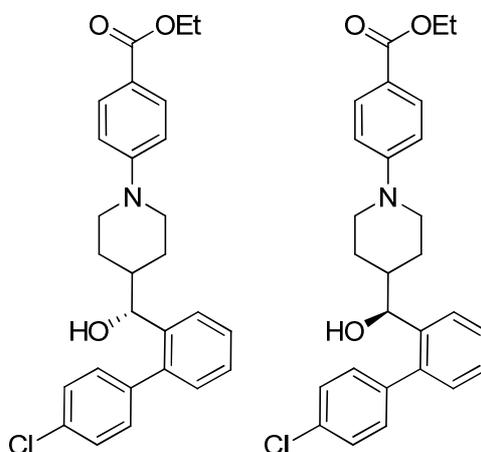
Paso 2: (R)-4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo y (S)-4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-carboxilato de tert-butilo, mezcla de enantiómeros (Intermedio 10, Paso 1, 1.0 g, 2.49 mmol) se disolvieron en DCM (10.0 ml) y MeOH (0.4 ml), y se trataron con TFA (10.0 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 40 minutos y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y agua (50 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el producto del título (701 mg, rendimiento: 92%) como una goma transparente, que cristalizó en reposo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.59 (cd, 1 H) 0.75 - 0.94 (m, 2 H) 1.40 - 1.53 (m, 1 H) 1.71 - 1.83 (m, 1 H) 2.15 (td, 1 H) 2.22 - 2.35 (m, 1 H) 2.61 - 2.71 (m, 1 H) 2.77 - 2.87 (m, 1 H) 4.25 (dd, 1 H) 5.08 (d, 1 H) 7.11 (d, 1 H) 7.25 - 7.31 (m, 1 H) 7.31 - 7.37 (m, 2 H) 7.40 (t, 1 H) 7.47 - 7.52 (m, 2 H) 7.54 (d, 1 H).

LCMS: (ESI) m/z 302 [M+H]⁺.

Intermedio 11

(R)-4-(4-((4'-Clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoato de etilo y (S)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoato de etilo



Se añadió DIPEA (11 ml, 63 mmol) a una solución de (4'-clorobifenil-2-il)(piperidin-4-il)metanol (Intermedio 10, 6.41 g, 21.24 mmol) y 4-fluorobenzoato de etilo (6.25 ml, 42.59 mmol) en DMSO seco (25 ml). La solución resultante se calentó a 120 °C durante 20 horas y se añadió más trietilamina (12.2 ml, 87.67 mmol). La solución se calentó a 120 °C durante 24 horas más y después se repartió entre acetato de etilo (500 ml) y solución acuosa saturada de NH₄Cl (250 ml). La fase orgánica se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Este residuo se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 120 g de sílice, eluyendo con 0→65% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto del título (5.12 g, rendimiento: 54%) como una mezcla de enantiómeros.

Los enantiómeros R y S del producto del título se separaron utilizando Chiral SFC (columna Chiralpak IA).

Dimensiones de la columna: 21 x 250 mm, 5 μ

Modificador: 35% de isopropanol

Velocidad de flujo (ml/min): 60

Presión de salida (bar): 100

Detección (nm): 220

Intermedio 11a (primer compuesto eluido)

(R)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoato de etilo

El primer compuesto eluido tuvo un tiempo de retención de 4.97 minutos.

5 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.84 (cd, 1 H) 0.98 - 1.17 (m, 2 H) 1.27 (t, 3 H) 1.60 - 1.73 (m, 1 H) 1.85 - 1.95 (m, 1 H) 2.52 - 2.61 (m, 1 H) 2.63 - 2.74 (m, 1 H) 3.64 - 3.73 (m, 1 H) 3.80 - 3.90 (m, 1 H) 4.21 (c, 2 H) 4.31 (dd, 1 H) 5.23 (d, 1 H) 6.85 (d, 2 H) 7.14 (dd, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 3 H) 7.43 (td, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 2 H) 7.56 - 7.62 (m, 1 H) 7.71 (d, 2 H).

LCMS: (ESI) m/z 450 [M+H]⁺.

Rotación óptica:

10 Concentración: 0.1 g/dl

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C

Paso óptico: 10 cm

15 Volumen de la celda: 1 ml

Solvente: DCM

$[\alpha]_D^{20} = +107$

Intermedio 11b (segundo compuesto eluido)

(S)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoato de etilo

20 El segundo compuesto eluido tuvo un tiempo de retención de 6.72 minutos.

1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 0.84 (cd, 1 H) 0.98 - 1.17 (m, 2 H) 1.27 (t, 3 H) 1.61 - 1.73 (m, 1 H) 1.85 - 1.94 (m, 1 H) 2.52 - 2.61 (m, 1 H) 2.63 - 2.74 (m, 1 H) 3.65 - 3.73 (m, 1 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 4.21 (c, 2 H) 4.31 (dd, 1 H) 5.23 (d, 1 H) 6.85 (d, 2 H) 7.14 (dd, 1 H) 7.28 - 7.38 (m, 3 H) 7.43 (td, 1 H) 7.46 - 7.52 (m, 2 H) 7.56 - 7.62 (m, 1 H) 7.71 (d, 2 H).

LCMS: (ESI) m/z 450 [M+H]⁺.

25 Rotación óptica:

Concentración: 0.1 g/dl

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C

30 Paso óptico: 10 cm

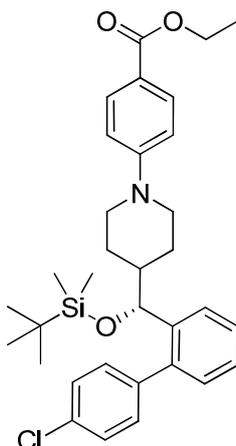
Volumen de la celda: 1 ml

Solvente: DCM

$[\alpha]_D^{20} = -116$

Intermedio 12

35 (R)-4-(4-((tert-butildimetilsililoxi)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoato de **etilo**



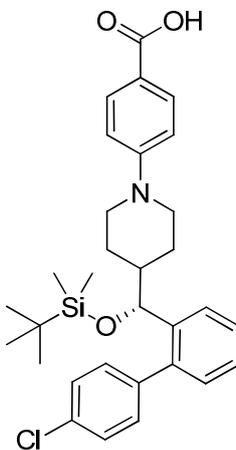
5 Se añadió 2,6-lutidina (1.128 ml, 9.68 mmol) a una solución de (R)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoato de etilo (Intermedio 11a (primer compuesto eluido), 1.74 g, 3.87 mmol) en DCM (10 ml) a 0 °C. Se añadió trifluorometanosulfonato de tert-butildimetilsililo (1.3 ml, 5.81 mmol) gota a gota a través de una jeringa a 0 °C y la mezcla resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 10 minutos. La evaporación de los componentes volátiles a presión reducida proporcionó un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 80 g de gel de sílice, eluyendo con 0→10% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto del título (2.1 g, rendimiento: casi cuantitativo).

10 ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -0.23 (s, 3 H) -0.06 (s, 3 H) 0.86 (s, 9 H) 1.22 - 1.48 (m, 6 H) 1.73 - 1.83 (m, 1 H) 2.53 - 2.70 (m, 2 H) 3.70 - 3.78 (m, 1 H) 3.80 - 3.89 (m, 1 H) 4.32 (c, 2 H) 4.56 - 4.65 (m, 1 H) 6.82 (d, 2 H) 7.10 - 7.15 (m, 1 H) 7.22 (d, 2 H) 7.28 - 7.33 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 3 H) 7.59 (d, 1 H) 7.89 (d, 2 H).

LCMS: (ESI) m/z 564 [M+H]⁺.

Intermedio 13

Ácido (R)-4-(4-((tert-butildimetilsililo)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoico



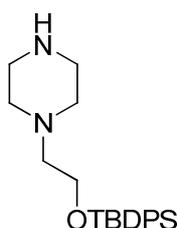
15 Se añadió hidróxido de litio (1.42 g, 59.29 mmol) a una mezcla de (R)-4-(4-((tert-butildimetilsililo)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoato de etilo (Intermedio 12, 3.83 g, 6.78 mmol) en THF (27 ml), MeOH (9 ml) y agua (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 80 g de sílice, eluyendo con 0→80% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto del título (3.24 g, rendimiento: 89%).

20 ¹H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm -0.23 (s, 3 H) -0.06 (s, 3 H) 0.85 (s, 9 H) 1.19 - 1.49 (m, 3 H) 1.52 - 1.64 (m, 1 H) 1.70 - 1.80 (m, 1 H) 2.57 - 2.73 (m, 2 H) 3.75 - 3.84 (m, 1 H) 3.85 - 3.94 (m, 1 H) 4.61 (d, J=4.80 Hz, 1 H) 6.82 (d, J=9.09 Hz, 2 H) 7.13 (dd, J=7.58, 1.26 Hz, 1 H) 7.24 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.30 (td, J=7.45, 1.52 Hz, 1 H) 7.35 - 7.45 (m, 3 H) 7.60 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.85 - 7.92 (m, 2 H).

25 LCMS: m/z 536 [M+H]⁺.

Intermedio 14

1-(2-(tert-Butildifenilsililo)etil)piperazina

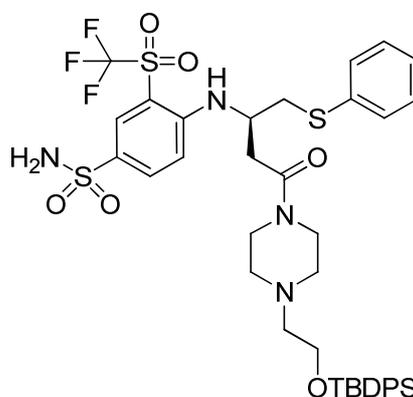


Se disolvió 2-(piperazin-1-il)etanol (1.000 g, 7.68 mmol) en DCM (35.1 ml) y se añadió piridina (0.932 ml, 11.52 mmol) seguida de DMAP (0.094 g, 0.77 mmol). Se añadió tert-butilclorodifenilsilano (2.368 ml, 9.22 mmol) a la solución y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, eluyendo con 10% de MeOH/DCM) para proporcionar el producto del título (2.73 g, rendimiento: 96%).

LCMS: (ESI) m/z 369 [M+H]⁺.

Intermedio 15

(R)-4-(4-(4-(2-(tert-butildifenilsililo)etil)piperazin-1-il)-4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

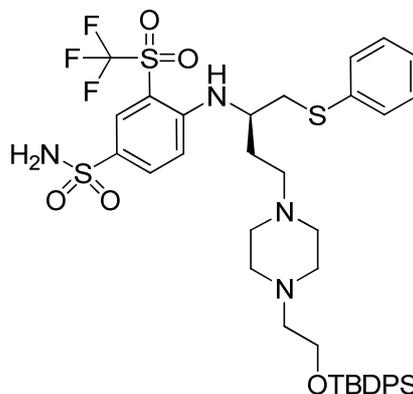


HATU (0.915 g, 2.41 mmol) y DIPEA (0.701 ml, 4.01 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución del ácido (R)-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)butanoico (Intermedio 8, 1.0 g, 2.01 mmol) y 1-(2-(tert-butildifenilsililo)etil)piperazina (Intermedio 14, 0.894 g, 2.21 mmol) en DMA (2.0 ml). Se añadió más DMA (1.7 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con H₂O (2x), NaHSO₄ 1 N (ac.) y NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto del título (2.0 g, rendimiento: cuantitativo), que se utilizó en la preparación del Intermedio 16 sin purificación posterior.

LCMS: (ESI) m/z 849 [M+H]⁺.

Intermedio 16

(R)-4-(4-(4-(2-(tert-Butildifenilsililo)etil)piperazin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida



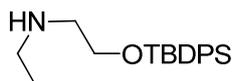
Se disolvió (R)-4-(4-(4-(2-(tert-butildifenilsililo)etil)piperazin-1-il)-4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida (Intermedio 15, 0.98 g, 1.15 mmol) en THF (4.6 ml), en atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución del complejo de borano-THF (1 M en THF; 6.93 ml, 6.93 mmol). La mezcla se diluyó

con NH₃ en MeOH (7 N, 20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con agua (40 ml) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación de los componentes volátiles a presión reducida proporcionó un concentrado, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con 0→100% de EtOAc/ hexanos) para proporcionar el compuesto del título (245 mg, rendimiento: 25%).

LCMS: (ESI) m/z 835 [M+H]⁺.

Intermedio 17

2-(tert-Butildifenilsililoxi)-N-etiletanamina

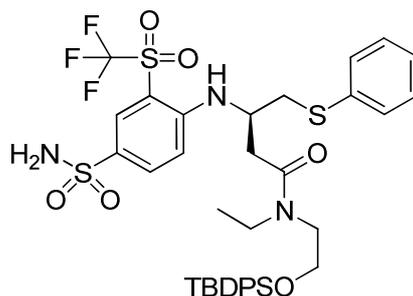


Se añadieron secuencialmente imidazol (1.53 g, 22.44 mmol) y una solución de tert-butilclorodifenilsilano (4.63 g, 16.83 mmol) en DCM (10 ml) a una solución de 2-(etilamino)etanol (1.099 ml, 11.22 mmol) en DCM (30 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla fue diluida con DCM y lavada con NaHSO₄ 1 N acuoso y NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con 0→100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (2.95 g, rendimiento: 80%).

LCMS: (ESI) m/z 328 [M+H]⁺.

Intermedio 18

(R)-N-(2-(tert-butildifenilsililoxi)etil)-N-etil-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanamida

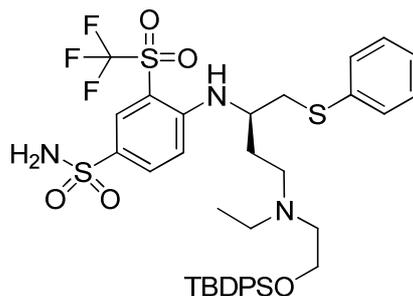


2-(tert-Butildifenilsililoxi)-N-etiletanamina (Intermedio 17, 0.263 g, 0.80 mmol) en THF (2.5 ml), 4-oxobenzo[d][1,2,3]triazin-3(4H)-ilfosfato de dietilo (0.480 g, 1.60 mmol) y DIPEA (0.280 ml, 1.60 mmol) se añadieron secuencialmente a una solución del ácido (R)-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanoico (Intermedio 8, 0.4 g, 0.80 mmol) en THF (5.0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró posteriormente a presión reducida, se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con NaHSO₄ ac. 1 N y NaHCO₃ saturado acuoso. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con 0→100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto del título (590 mg, rendimiento: 91%).

LCMS: (ESI) m/z 808[M+H]⁺.

Intermedio 19

(R)-4-(4-((2-(tert-butildifenilsililoxi)etil)(etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida



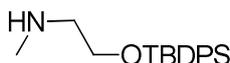
Se disolvió (R)-N-(2-(tert-butildifenilsililoxi)etil)-N-etil-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanamida (Intermedio 18, 0.59 g, 0.73 mmol) en THF (4.6 ml), en atmósfera de nitrógeno, se añadió una solución del complejo de borano-THF (1 M en THF; 2.2 ml, 2.2 mmol) y la solución resultante

se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió más solución del complejo de borano-THF (1 M en THF; 2.2 ml, 2.2 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h más. La mezcla se diluyó con NH₃ en MeOH (7 N, 20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con agua (40 ml) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación de los componentes volátiles a presión reducida proporcionó un concentrado, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con 0→100% de EtOAc/ hexanos) para proporcionar el compuesto del título (280 mg, rendimiento: 48%).

LCMS: (ESI) m/z 796 [M+H]⁺.

Intermedio 20

2-(tert-Butildifenilsililoxi)-N-metiletanamina

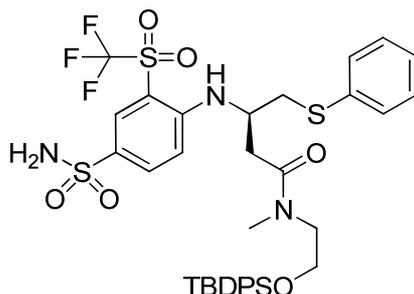


El compuesto del título (4.1 g, rendimiento: 49%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 17 utilizando 2-(metilamino)etanol (2.0 g, 26.6 mmol) como material de partida. El producto del título se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con 0→100 % de DCM/10% de MeOH en DCM con 1% de NH₄OH).

LCMS: (ESI) m/z 314 [M+H]⁺.

Intermedio 21

(R)-N-(2-(tert-Butildifenilsililoxi)etil)-N-metil-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanamida

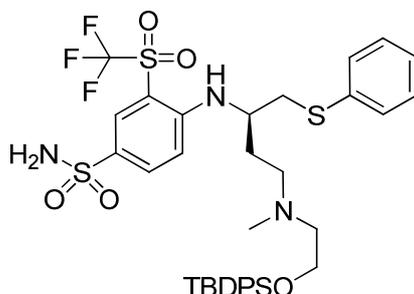


El producto del título (590 mg, rendimiento: 93%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 18 utilizando el ácido (R)-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanoico (Intermedio 8, 400 mg, 0.8 mmol) y 2-(tert-butildifenilsililoxi)-N-metiletanamina (Intermedio 20, 251 mg, 0.8 mmol) como materiales de partida. El producto del título se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g de gel de sílice, eluyendo con 0→100 % de EtOAc/hexanos).

LCMS: (ESI) m/z 794[M+H]⁺.

Intermedio 22

(R)-4-(4-((2-(tert-Butildifenilsililoxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

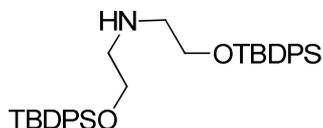


El compuesto del título (230 mg, rendimiento: 40%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 19 utilizando (R)-N-(2-(tert-butildifenilsililoxi)etil)-N-metil-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanamida (Intermedio 21, 590 mg, 0.74 mmol) como material de partida. El compuesto del título se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g de gel de sílice, eluyendo con 0→100 % de EtOAc/hexanos).

LCMS: (ESI) m/z 780[M+H]⁺.

Intermedio 23

Bis(2-(tert-butildifenilsililo)etil)amina

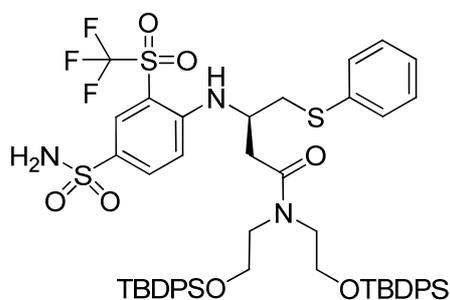


- 5 El compuesto del título (4.8 g, rendimiento: 87%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 17 utilizando 2,2'-azanodiildietanol (1.0 g, 9.51 mmol) como material de partida. El producto del título se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con 0→50 % de EtOAc/hexanos).

LCMS: (ESI) m/z 582 [M+H]⁺.

10 Intermedio 24

(R)-N,N-Bis(2-(tert-butildifenilsililo)etil)-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanamida

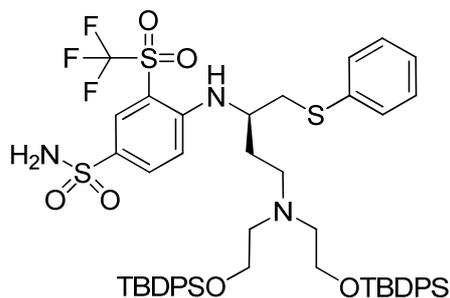


- 15 El producto del título (1.06 g, rendimiento: 83%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 18 utilizando el ácido (R)-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanoico (Intermedio 8, 600 mg, 1.2 mmol) y bis(2-(tert-butildifenilsililo)etil)amina (Intermedio 23, 0.700 g, 1.20 mmol) como materiales de partida. El producto del título se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con 0→100% de EtOAc/hexanos).

LCMS: (ESI) m/z 1062 [M+H]⁺.

Intermedio 25

- 20 (R)-4-(4-(Bis(2-(tert-butildifenilsililo)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

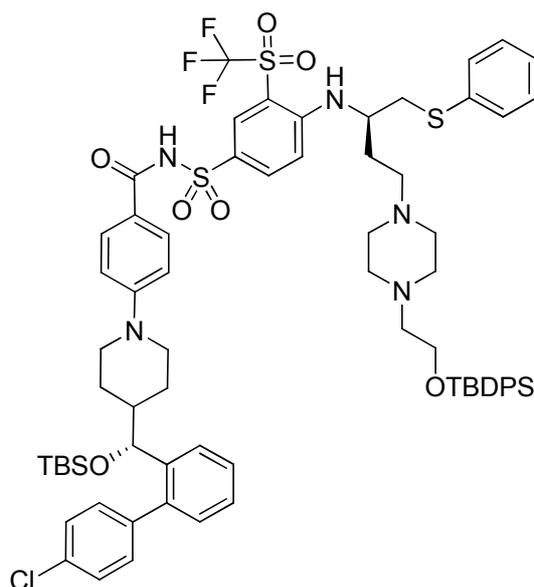


- 25 El producto del título (800 mg, rendimiento: 77%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 19 utilizando (R)-N,N-bis(2-(tert-butildifenilsililo)etil)-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanamida (Intermedio 24, 1.05 g, 0.99 mmol) como material de partida. El producto del título se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con 0→50 % de EtOAc/hexanos).

LCMS: (ESI) m/z 1048[M+H]⁺.

Intermedio 26

- 30 4-(4-((R)-tert-Butildimetilsililo)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-(4-(2-(tert-butildifenilsililo)etil)piperazin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida

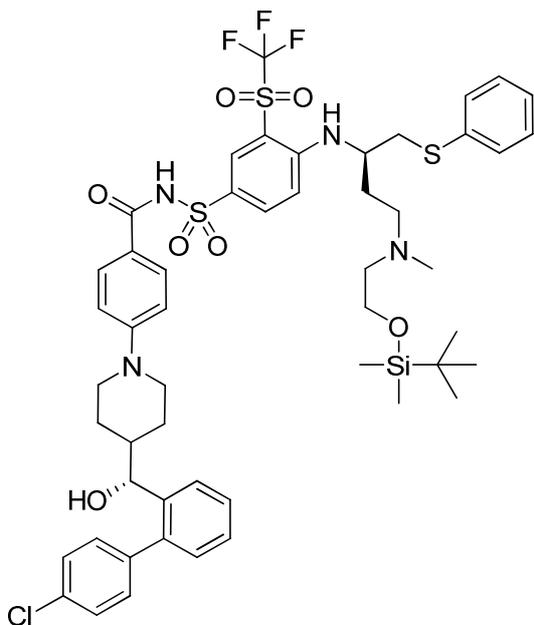


5 Se introdujeron el ácido (R)-4-(4-((tert-butildimetilsililo)xi)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoico (Intermedio 13, 56.5 mg, 0.11 mmol), (R)-4-(4-(4-(2-(tert-butildifenilsililo)etil)piperazin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida (Intermedio 16, 80 mg, 0.1 mmol), DMAP (35.1 mg, 0.29 mmol) y EDC (36.7 mg, 0.19 mmol) en un matraz de 50 ml y se purgó con nitrógeno. Se añadió DCM (0.96 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó con bisulfato de sodio 1 N (35 ml) y a continuación con bicarbonato de sodio saturado acuoso (40 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto del título (147 mg, rendimiento: cuantitativo), que se utilizó sin purificación posterior.

10 LCMS: (ESI) m/z 1354 [M+H]⁺.

Intermedio 27

N-(4-((R)-4-(2-(tert-Butildimetilsililo)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)-4-(4-((R)-4-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzamida



15 A una solución amarilla del ácido (R)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoico (Intermedio 28, 1.64 g, 3.89 mmol), (R)-4-(4-(2-(tert-butildimetilsililo)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida (Intermedio 49, 2.68 g, 4.09 mmol), DMAP (0.95 g, 7.78 mmol) y diclorometano (41 ml) se añadió EDC (1.492 g, 7.78 mmol). Tras agitar durante 16 horas, la mezcla se diluyó con bicarbonato sódico saturado acuoso. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro sódico saturado acuoso, se secaron con sulfato de sodio, se

20

filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 330 g SiO₂, gradiente isocrático de 50% de acetato de etilo en hexanos durante 50 minutos, a continuación 50→65% de acetato de etilo en hexanos durante 30 minutos seguido de 65→100% de acetato de etilo en hexanos durante 20 min y posteriormente 0→10% de metanol en acetato de etilo durante 20 minutos) para proporcionar el producto del título (3.25 g, rendimiento: 79%).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, a 27 °C) δ 10.09 (s a, 0.4H), 8.11 (d, 1H), 7.90 - 8.00 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.10 - 7.54 (m, 12H), 6.89 (d, 2H), 6.75 (d, 2H), 5.21 (d, 1H), 4.24 - 4.39 (m, 1H), 4.04 (d, 1H), 3.73 (s a, 3H), 3.52 - 3.66 (m, 1H), 3.19 - 3.38 (m, 2H), 2.67 - 3.01 (m, 4H), 2.39 - 2.66 (m, 5H), 2.00 (s, 3H), 1.53 - 1.71 (m, 1H), 0.96 - 1.15 (m, 2H), 0.83 - 0.93 (m, 1H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

¹⁹F RMN (282 MHz, DMSO-d₆) δ -78.91 (3F).

LCMS: (ESI) m/z 1059.4, 1061.4 [M+H]⁺.

Rotación óptica:

Concentración: 0.14 g/dl

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C

Paso óptico: 10 cm

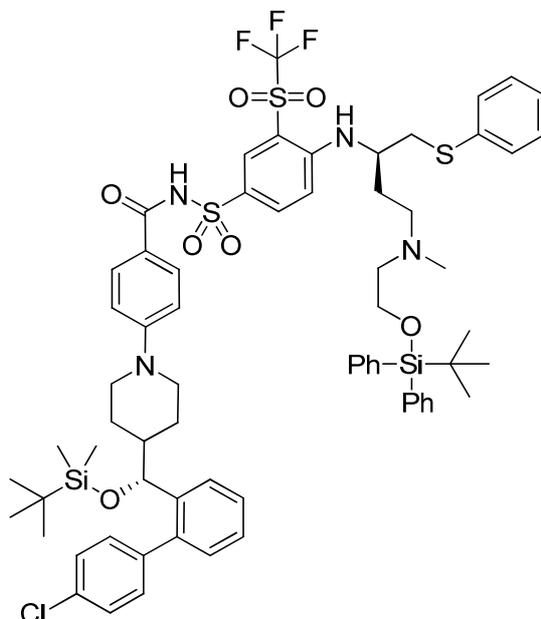
Volumen de la celda: 1 ml

Solvente: CH₂Cl₂

[α]_D = -2

Intermedio 27A

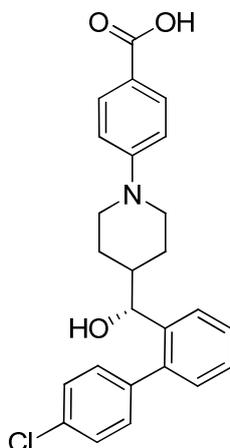
4-(4-((R)-(tert-Butildimetilsililoxi)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-(tert-butildifenilsililoxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida



El producto del título (110 mg, rendimiento: 88%) se preparó utilizando un procedimiento similar al descrito para la síntesis del Intermedio 26 utilizando el ácido 4-(4-((tert-butildimetilsililoxi)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoico (Intermedio 13, 56.7 mg, 0.11 mmol) y (R)-4-(4-((2-(tert-butildifenilsililoxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida (Intermedio 22, 75 mg, 0.10 mmol) como materiales de partida. El producto del título se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g de gel de sílice, eluyendo con 0→30 % de EtOAc/hexanos).

Intermedio 28

Ácido (R)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoico



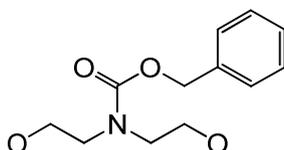
Una solución de (R)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoato de etilo (Intermedio 11A (primer compuesto eluido), 5.37 g, 11.93 mmol) en THF (160 ml), agua (40 ml) y metanol (40 ml) se agitó a 50 °C durante toda la noche. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el sólido resultante se diluyó con agua (100 ml). El pH de la solución se ajustó a ~5 con HCl ac. 1 N (35 ml), esto provocó la formación de un precipitado. El sólido blanco se recogió por filtración y se lavó con agua (~150 ml). La masa retenida en el filtro se secó al vacío durante toda la noche a 50 °C para proporcionar el producto del título (4.0 g, rendimiento: 79%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.63 (cd, 3.79 Hz, 1 H) 0.72 - 1.00 (m, 2 H) 1.35 - 1.49 (m, 1 H) 1.67 (d, 1 H) 2.28 - 2.39 (m, 1 H) 2.46 (t, 1 H) 3.43 (d, 1 H) 3.59 (d, 1 H) 4.09 (d, 1 H) 6.63 (d, 2 H) 6.91 (dd, 1 H) 7.05 - 7.23 (m, 4 H) 7.23 - 7.29 (m, 2 H) 7.36 (d, 1 H) 7.47 (d, 2 H).

LCMS: (ESI) m/z 422[M+H]⁺.

Intermedio 29

Bis(2-hidroxietil)carbamato de bencilo



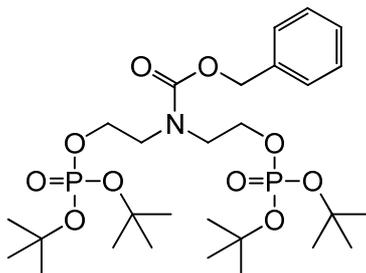
Una suspensión de 2,2'-azanodiildietanol (7.3 ml, 76.09 mmol), carbonato de sodio (18.33 g, 172.94 mmol), acetona (125 ml) y agua (125 ml) a 0 °C se trató gota a gota en un periodo de 15 minutos con Cbz-Cl (10.25 ml, 69.17 mmol). La suspensión se agitó durante 3 horas más a 0 °C. La suspensión se diluyó con agua (500 ml) y se extrajo con CHCl₃ (2 x 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, eluyendo con 0→10 % de MeOH/DCM durante 40 minutos) para proporcionar el producto del título (12.5 g, rendimiento: 76%).

¹H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 3.04 - 3.22 (m, 1 H) 3.28 - 3.43 (m, 1 H) 3.51 (s a, 4 H) 3.80 (d, 4 H) 5.16 (s, 2 H) 7.24 - 7.60 (m, 5 H).

LCMS: (ESI) m/z 262 [M+Na]⁺.

25 Intermedio 30

Bis(2-(di-tert-butoxifosforilo)etil)carbamato de bencilo



Una solución de bis(2-hidroxietil)carbamato de bencilo (Intermedio 29, 1.8 g, 7.52 mmol), dietilfosforamidito de di-tert-

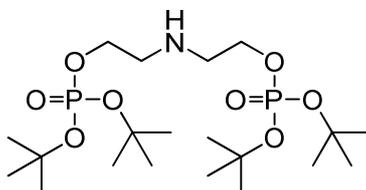
5 butilo (5.6 ml, 18.81 mmol) y THF (80 ml) se trató con 1H-tetrazol (1.58 g, 22.57 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, posteriormente se enfrió hasta -78 °C y se añadió m-CPBA (7.42 g, 30.09 mmol) en porciones en un periodo de 2 minutos. La mezcla se agitó durante 20 minutos a -78 °C y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Los componentes volátiles se redujeron hasta 2/3 del volumen total a presión reducida mientras se mantenía el baño de agua a 30 °C. El concentrado se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con bisulfito sódico ac. al 10% (100 ml) y NaHCO₃ saturado ac. (4x 100 ml), y se secó con sulfato de sodio. La evaporación de los componentes volátiles a presión reducida proporcionó un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 330g de gel de sílice, eluyendo con 0→20% de MeOH en DCM durante 53 minutos) para proporcionar el compuesto del título (2.5 g, rendimiento: 53%).

10 ¹H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 1.42 - 1.51 (m, 36 H) 3.58 - 3.66 (m, 4 H) 3.99 - 4.12 (m, 4 H) 5.16 (s, 2 H) 7.39 (d, 5 H).

LCMS: (ESI) m/z 624 [M+H]⁺.

Intermedio 31

2,2'-Azanodiilbis(etano-2,1-diil)difosfato de di-tert-butilo



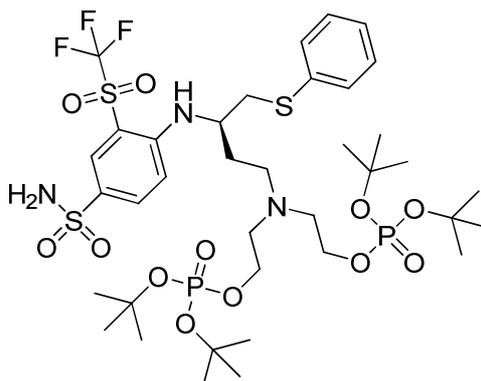
15 Una mezcla de Pd sobre carbón (5%, 0.64 g, 0.30 mmol), bis(2-(di-tert-butoxifosforilo)etil)carbamato de bencilo (Intermedio 30, 2.500 g, 4.01 mmol) y MeOH (50 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se filtró a través de un lecho de Celite® y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (1.65 g, 84 %), que se utilizó en la preparación del Intermedio 32 sin purificación posterior.

20 ¹H RMN (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 1.48 - 1.58 (m, 36 H) 2.93 (s, 4 H) 3.99 - 4.22 (m, 4 H)

LCMS: m/z 490 [M+H]⁺.

Intermedio 32

(R)-2,2'-(4-(Feniltio)-3-(4-sulfamoiil-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)butilazanodiil)bis(etano-2,1-diil)difosfato de di-tert-butilo



25 2,2'-Azanodiilbis(etano-2,1-diil)difosfato de di-tert-butilo

30 Una solución de 2,2'-azanodiilbis(etano-2,1-diil)difosfato de di-tert-butilo (Intermedio 31, 336 mg, 0.69 mmol), (R)-4-(4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida (Intermedio 33, 276 mg, 0.57 mmol) y DCM (10 ml) se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (242 mg, 1.14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con bicarbonato sódico (saturado, 30 ml). La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, eluyendo con 0→10% de MeOH en DCM durante 19 minutos) para proporcionar el compuesto del título (311 mg, rendimiento: 57 %).

35 ¹H RMN (300 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 1.36 - 1.52 (m, 36 H) 1.65 (s, 1 H) 2.04 (s, 1 H) 2.45 - 2.94 (m, 6 H) 3.21 (d, 2 H) 3.83 (q, 4 H) 4.05 - 4.31 (m, 1 H) 5.76 (s, 2 H) 6.95 (d, 2 H) 7.19 - 7.49 (m, 5 H) 7.96 - 8.09 (m, 1 H) 8.19 (d, 1 H).

LCMS: (ESI) m/z 956 [M+H] +.

Rotación óptica:

Concentración: 0.1 g/dl

Lámpara: Sodio

5 Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C

Paso óptico: 10 cm

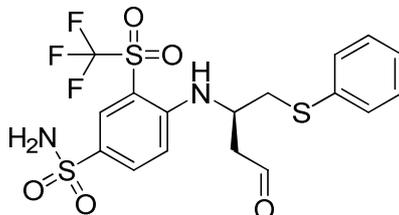
Volumen de la celda: 1 ml

Solvente: diclorometano

10 [α]_D = +12

Intermedio 33

(R)-4-(4-Oxo-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl) bencenosulfonamida



15 Una mezcla de (R)-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanoato de metilo (INTERMEDIO 7, 3.1 g, 6.05 mmol) en DCM (155 ml) se enfrió hasta -78 °C y se añadió DIBAL-H en heptano (18.1 ml, 18.1 mmol) gota a gota. Una vez finalizada la adición, la mezcla se agitó durante 3 horas a -78 °C. Se añadieron metanol (8 ml) y solución acuosa de la sal de Rochelle (15.0 ml) secuencialmente y la mezcla de reacción se calentó hasta TA. Se agregó agua (150 ml) a la reacción y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (2.9 g, rendimiento: casi cuantitativo).

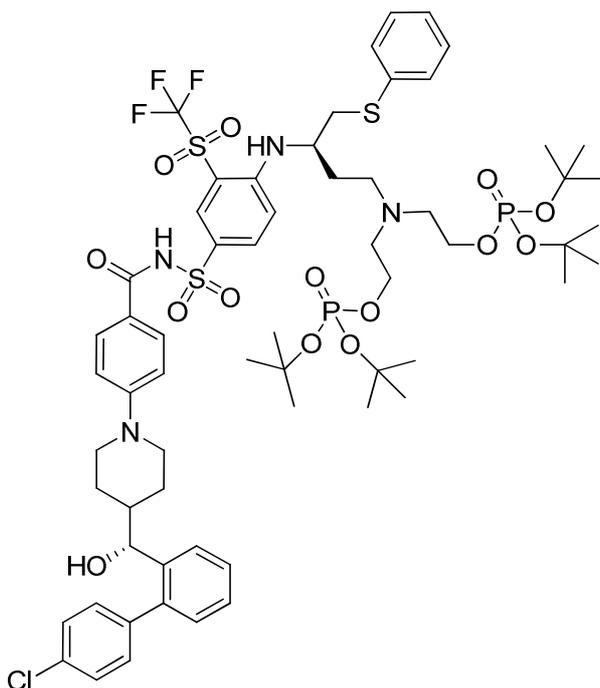
20 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2.99 (dd, 2 H) 3.09 - 3.23 (m, 2 H) 4.22 (s, 1 H) 4.78 (s, 1 H) 6.59 (d, 1 H) 7.19 (d, 1 H) 7.30 - 7.50 (m, 3 H) 7.88 (dd, 1 H) 8.28 (d, 1 H) 9.77 (s, 1 H).

LCMS: (ESI) m/z 481 [M-H]⁺.

25 A escalas superiores a 3.1 g, el INTERMEDIO 7 precipitó en solución en diclorometano a -78 °C. Por lo tanto, para reducciones con cantidades > 3.1 g de INTERMEDIO 7, el orden de adición se invirtió de forma que la solución del INTERMEDIO 7 en tetrahidrofurano se añadió a la solución de DIBAL-H a -78 °C mientras se mantenía la temperatura de reacción interna ≤ -70 °C. Una vez finalizada la adición del INTERMEDIO 7, la reacción se agitó y se trató de forma idéntica a la que se describió anteriormente.

Intermedio 34

30 2,2'-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-Clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butilazanodil)bis(etano-2,1-diil)difosfato de di-tert-butilo



5 Una solución de (R)-2,2'-(4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butilazanodiil)bis(etano-2,1-diil)difosfato de di-tert-butilo (Intermedio 32, 311 mg, 0.33 mmol), ácido (R)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoico (Intermedio 28, 137 mg, 0.33 mmol), EDC (125 mg, 0.65 mmol), DMAP (79 mg, 0.65 mmol), trietilamina (0.1 ml, 0.65 mmol) y DCM (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Los componentes volátiles se eliminaron a presión reducida y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 80 g de gel de sílice, eluyendo con 0→10% de MeOH en DCM durante 19 minutos) para proporcionar el compuesto del título (258 mg, rendimiento: 58%).

10 ¹H RMN (400 MHz, DICLOROMETANO-d₂) δ ppm 0.92 - 1.37 (m, 3 H) 1.37 - 1.55 (m, 37 H) 1.56 - 1.89 (m, 3 H) 2.04 (s, 2 H) 2.54 - 2.89 (m, 8 H) 3.20 (dd, 2 H) 3.68 - 3.80 (m, 1 H) 3.85 - 4.00 (m, 5 H) 4.02 - 4.10 (m, 1 H) 4.40 - 4.60 (m, 1 H) 6.67 - 6.92 (m, 3 H) 7.09 - 7.55 (m, 13 H) 7.56 - 7.73 (m, 3 H) 8.07 - 8.21 (m, 1 H) 8.40 (d, 1 H).

LCMS: (ESI) m/z 1359 [M+H]⁺.

Rotación óptica:

Concentración: 0.1 g/dl

15 Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C

Paso óptico: 10 cm

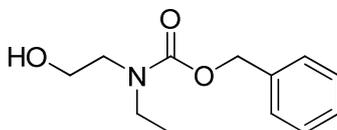
Volumen de la celda: 1 ml

20 Solvente: diclorometano

[α]_D = +14

Intermedio 35

Etil(2-hidroxietil)carbamato de bencilo



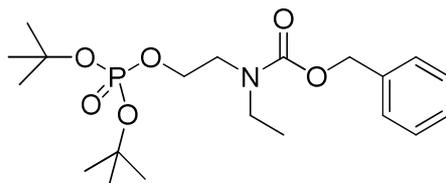
25 Se añadieron cloroformiato de bencilo (5.91 g, 34.67 mmol) y trietilamina (5.2 ml) secuencialmente a una solución de 2-(etilamino)etanol (3.0 g, 33.66 mmol) en DCM (180 ml) a 0 °C. El baño de hielo se eliminó y la mezcla de reacción se

dejó agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. La solución se lavó con ácido cítrico al 10% (100 ml) y H₂O (2 x 100 ml), y se concentró al vacío. La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró a presión reducida y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice, eluyendo con 60→100% de EtOAc/hexanos durante 14 minutos) para proporcionar el compuesto del título (7.29 g, rendimiento: 97%).

- 5 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.16 (t, 3 H) 3.29 - 3.53 (m, 4 H) 3.79 (s, 2 H) 5.17 (s, 2 H) 7.27 - 7.45 (m, 5 H).

Intermedio 36

2-(di-tert-Butoxifosforilo)etil(etil)carbamato de bencilo

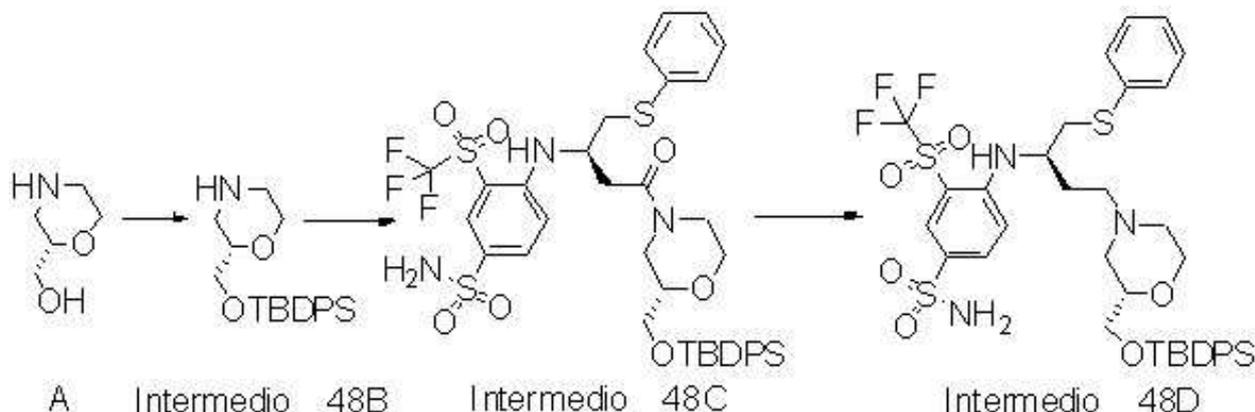


- 10 Una solución de etil(2-hidroxi)etilcarbamato de bencilo (Intermedio 35, 1.0 g, 4.48 mmol) y dietilfosforamido de di-tert-butilo (4.47 ml, 16.1 mmol) en THF (146 ml) se trató con tetrazol (1.57 g, 22.39 mmol) en una porción. La mezcla resultante se agitó a TA durante 50 minutos y la solución transparente se volvió turbia. La mezcla se filtró utilizando un baño de acetona/hielo seco (~ -77 °C) y se añadió m-CPBA (6.96 g) en el transcurso de ~1 minuto. La mezcla se agitó en estas condiciones durante 20 minutos y posteriormente se dejó calentar hasta TA durante 10 minutos. Se añadió bisulfito sódico (ac., al 10% p/v, 3.41 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos, se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc (200 ml), y se lavó con bisulfito sódico (ac., 100 ml) y NaHCO₃ (ac., 5% p/v, 100 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice, eluyendo con 0→100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto del título (1.1 g, rendimiento: 60%).

- 20 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.28 (t, 3 H) 1.40 - 1.53 (s, 18 H) 2.97 - 3.08 (m, 2 H) 3.56 (d, 2 H) 3.97 - 4.17 (m, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 7.29 - 7.42 (m, 5 H).

Intermedio 36A

La estereoquímica del Intermedio 36 se asignó en función del procedimiento que se describe a continuación:



- 25 Paso 1: Se añadieron piridina (0.207 ml, 2.56 mmol) y DMAP (0.021 g, 0.17 mmol) a una solución de (S)-morfolin-2-ilmetanol (A, Tyger Scientific Inc, 0.2 g, 1.71 mmol) en DCM (5.0 ml) y a continuación tert-butilclorodifenilsilano (0.526 ml, 2.05 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, eluyendo con 10% de MeOH/DCM) para proporcionar (S)-2-((tert-butildifenilsililo)metil)morfolina B (INTERMEDIO 36B, 0.26 g, rendimiento: 43%).

LCMS: m/z 356 [M+H]⁺.

Paso 2: El ácido (R)-4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-

- 35 (trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butanoico (IntermediO 8, 1.51 g, 3.03 mmol) se añadió a una solución de (S)-2-((tert-butildifenilsililo)metil)morfolina (INTERMEDIO 36B, 1.185 g, 3.33 mmol) en DMF (9.04 ml) y a continuación se añadió secuencialmente DIPEA (1.058 ml, 6.06 mmol), EDC (0.871 g, 4.54 mmol) y HOBt (0.696 g, 4.54 mmol). La mezcla de

reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O (2x), NaHSO₄, ac. 1 N, NaHCO₃ saturado ac. y salmuera. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, eluyendo con 50% de EtOAc/hexanos) para proporcionar 4-((2R)-4-(2-((tert-butildifenilsililoxi)metil)morfolino)-4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)

bencenosulfonamida (INTERMEDIO 36C, 2.380 g, rendimiento: 94%).

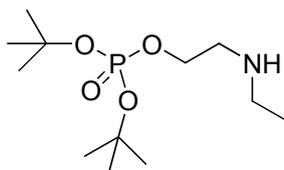
LCMS: m/z 837 [M+H]⁺.

Paso 3: Una solución del complejo de BH₃·THF (0.6 ml, 0.6 mmol) se añadió lentamente a una solución de 4-((2R)-4-(2-((tert-butildifenilsililoxi)metil)morfolino)-4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida (INTERMEDIO 36C, 0.083 g, 0.10 mmol) y THF (0.4 ml), y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se diluyó con una solución de NH₃ en MeOH (7 N, 20 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras evaporar los componentes volátiles a presión reducida, se obtuvo un residuo que se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con H₂O (2x), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 4-((R)-4-((S)-3-((tert-butildifenilsililoxi)metil)morfolino-1-il)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida (INTERMEDIO 36D, 0.030 g, 37%), que coincidía con el Intermedio 36 al examinar las condiciones de HPLC quiral evaluadas previamente.

LCMS: m/z 822 [M+H]⁺.

Intermedio 37

2-(Etilamino)etilfosfato de di-tert-butilo

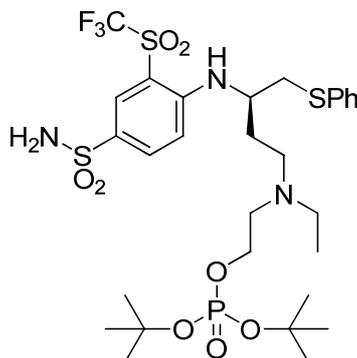


Se disolvió 2-(di-tert-butoxifosforiloxi)etil(etil)carbamato de bencilo (Intermedio 36, 0.9 g, 2.17 mmol) en metanol (5 ml) y se añadió Pd al 5% sobre carbón (0.10 g). La mezcla de reacción se agitó a TA en una atmósfera de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (0.57 g, rendimiento: 94%).

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.15 (t, 3 H) 1.42 - 1.55 (m, 18 H) 2.72 (d, 2 H) 2.84 - 2.96 (m, 2 H) 4.04 - 4.14 (m, 2 H).

Intermedio 38

(R)-2-(Etil(4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butil)amino)etilfosfato de di-tert-butilo



Se añadió una solución de 2-(etilamino)etilfosfato de di-tert-butilo (Intermedio 37, 455 mg, 1.62 mmol) en 1,2-dicloroetano (0.5 ml) a TA a una solución de (R)-4-(4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida (Intermedio 33, 0.78 g, 1.62 mmol) y 1,2-dicloroetano (10.0 ml). La reacción resultante se agitó durante 15 minutos a TA y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio sólido (0.514 g, 2.42 mmol). La mezcla resultante se agitó a TA durante 4 horas. Una solución de NaOH (ac., 0.5 N, 40 ml) y DCM (20 ml) se añadió a la mezcla de reacción. Tras agitar durante 15 min a TA, las capas se separaron. Después de la separación, la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, gel de sílice, eluyendo con 0→100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el compuesto del título (610 mg, rendimiento: 50%).

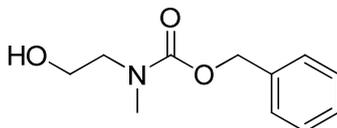
¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.96 (t, 3 H) 1.32 - 1.53 (m, 18 H) 1.58 (s, 3 H) 2.37 - 2.60 (m, 4 H) 3.10

(d, 2 H) 3.71 (d, 2 H) 3.91 - 4.08 (m, 1 H) 5.43 (s, 2 H) 6.75 (d, 1 H) 6.98 (d, 1 H) 7.27 - 7.44 (m, 4 H) 7.93 (dd, 1 H) 8.26 (d, 1 H).

LCMS: (ESI) m/z 746 [M-H]⁺.

Intermedio 39

5 2-Hidroxietil(metil)carbamato de bencilo

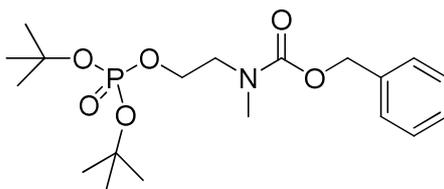


10 Se siguió un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 35 utilizando 2-(metilamino)etanol (2.3 g, 30.62 mmol) como material de partida, y a continuación se purificó posteriormente mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de gel de sílice, eluyendo con 60→100% de EtOAc/hexanos durante 14 minutos) para proporcionar el producto del título (5.96 g, rendimiento: 93%).

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 2.25 (s, 3 H) 3.02 (s, 3 H) 3.48 (t, 2 H) 3.78 (s, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 7.21 - 7.44 (m, 5 H).

Intermedio 40

2-(Di-*tert*-Butoxifosforiloxi)etil(metil)carbamato de bencilo



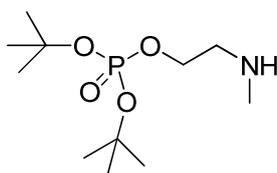
15

Se siguió un procedimiento similar al descrito para el INTERMEDIO 36 utilizando 2-hidroxietil(metil)carbamato de bencilo (INTERMEDIO 39, 0.46 g, 2.20 mmol) como material de partida y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g de gel de sílice, eluyendo con 0→100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto del título (590 mg, rendimiento: 67%).

20 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.39 - 1.53 (m, 18 H) 2.95 - 3.09 (m, 3 H) 3.56 (d, 2 H) 4.07 (dd, 2 H) 5.15 (s, 2 H) 7.25 - 7.43 (m, 5 H).

Intermedio 41

2-(Metilamino)etilfosfato de di-*tert*-butilo

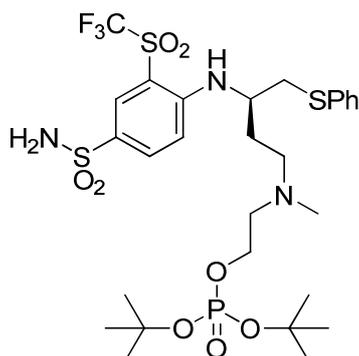


25 Se siguió un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 37 utilizando 2-(di-*tert*-butoxifosforiloxi)etil(metil)carbamato de bencilo (Intermedio 40, 0.59 g, 1.47 mmol) como material de partida para proporcionar el producto del título (370 mg, rendimiento: 95%).

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.48 - 1.55 (m, 18 H) 2.67 (s, 3 H) 3.11 - 3.22 (m, 2 H) 4.21 - 4.36 (m, 2 H).

30 Intermedio 42

(*R*)-2-(Metil(4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)butil)amino)etilfosfato de di-*tert*-butilo



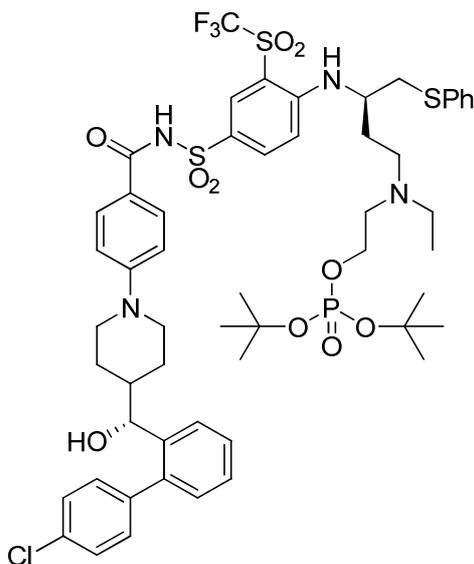
5 Se siguió un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 38 utilizando (R)-4-(4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida (Intermedio 33, 0.68 g, 1.4 mmol) y 2-(metilamino)etilfosfato de di-tert-butilo (Intermedio 41, 0.37 mg, 1.4 mmol) como materiales de partida y a continuación se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 12 g de gel de sílice, eluyendo con 0→100% de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto del título (640 mg, rendimiento: 62%).

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.35 - 1.52 (m, 18 H) 2.21 (s, 3 H) 2.54 (s a, 2 H) 3.10 (t, 2 H) 3.80 (s a, 3 H) 3.96 - 4.11 (m, 2 H) 5.45 (s a, 2 H) 6.84 (d, 1 H) 7.04 (s, 1 H) 7.27 - 7.44 (m, 4 H) 7.98 (dd, 1 H) 8.25 (d, 1 H).

LCMS: (ESI) m/z 732 [M-H]⁺.

10 Intermedio 43

2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilfosfato de di-tert-butilo



15 A una solución del ácido (R)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoico (Intermedio 28, 88 mg, 0.20 mmol), EDC (77 mg, 0.40 mmol), DMAP (49 mg, 0.40 mmol) y trietilamina (28 μl, 0.20 mmol) en 5 ml de DCM se añadió

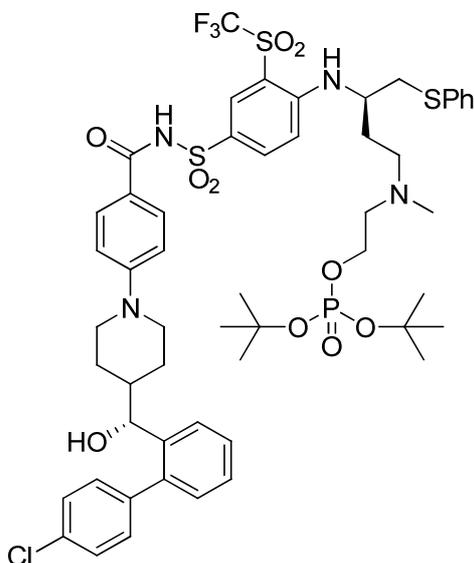
(R)-2-(etil(4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butil)amino)etilfosfato de di-tert-butilo (Intermedio 38, 150 mg, 0.20 mmol). La mezcla se agitó a TA durante toda la noche. La solución de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (30 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío para obtener un aceite. Este material se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 0→100% de EtOAc/hexano, seguido de 0→10% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (137 mg, rendimiento: 59%).

20 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0.85 - 1.10 (m, 4 H) 1.16 - 1.35 (m, 1 H) 1.48 (d, 18 H) 1.81 (s a, 3 H) 2.40 - 2.88 (m, 8 H) 3.11 (d, 2 H) 3.62 - 3.76 (m, 1 H) 3.93 (d, 4 H) 4.50 (d, 1 H) 6.58 - 6.70 (m, 1 H) 6.77 (d, 2 H) 7.11 - 7.51 (m, 12 H) 7.54 - 7.70 (m, 3 H) 8.12 (s a, 1 H) 8.38 (s, 1 H).

25 LCMS: (ESI) m/z 1150 [M-H]⁺.

Intermedio 44

2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-Clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilfosfato de di-tert-butilo



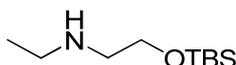
5 Se siguió un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 43 utilizando el ácido (R)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoico (Intermedio 28, 63 mg, 0.14 mmol) y (R)-2-(metil(4-(feniltio)-3-(4-sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)butil)amino)etilfosfato de di-tert-butilo (Intermedio 42, 105 mg, 0.14 mmol) como materiales de partida y posteriormente se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 0→100% de EtOAc/hexano seguido de 0→10% de MeOH/EtOAc) para proporcionar el producto del título (98 mg, rendimiento: 60%).

10 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 0.97 - 1.12 (m, 2 H) 1.48 (d, 21 H) 1.79 (s a, 4 H) 2.27 (s a, 3 H) 2.68 (s a, 7 H) 3.10 (s a, 2 H) 3.69 (s a, 1 H) 3.81 - 4.09 (m, 4 H) 4.50 (d, 1 H) 6.55 - 6.68 (m, 1 H) 6.78 (d, 2 H) 7.12 - 7.52 (m, 12 H) 7.53 - 7.67 (m, 3 H) 8.13 (d, 1 H) 8.39 (d, 1 H).

LCMS: (ESI) *m/z* 1138[M+H]⁺.

Intermedio 45

2-(tert-butildimetilsililoxi)-N-etiletanamina



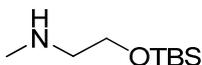
15 Se añadieron DIPEA (5.48 ml, 31.38 mmol) y tert-butilclorodimetilsilano (6.76 g, 22.42 mmol) a una solución de 2-(etilamino)etanol (1.998 g, 22.42 mmol) en DCM (39.3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se repartió entre H₂O/Et₂O (50 ml/50 ml). La fase acuosa se extrajo con éter (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo, el cual se volvió a disolver en DCM (50 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (3.9 g, rendimiento: 85%).

20 ¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3.66 (t, 2 H) 2.55 - 2.69 (m, 4 H) 1.43 (s a, 1 H) 1.05 (t, 3 H) 0.80 - 0.86 (m, 9 H) -0.03 - 0.05 (m, 6 H).

LCMS: *m/z* 204 [M+H]⁺.

25 Intermedio 46

2-(tert-butildimetilsililoxi)-N-metiletanamina



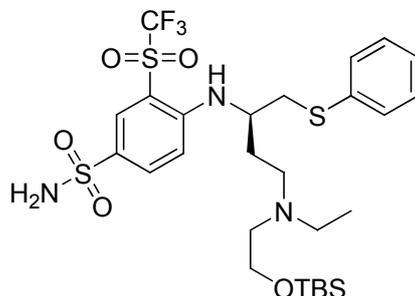
Se siguió un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 45 utilizando 2-(metilamino)etanol (2.0 g, 26.68 mmol) como material de partida, para proporcionar el producto del título (4.17 g, rendimiento: 83%).

30 LCMS: *m/z* 190 [M+H]⁺.

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 3.61 - 3.69 (m, 2 H) 2.57 - 2.65 (m, 2 H) 2.39 (s, 3 H) 1.47 (s a, 1 H) 0.80 - 0.87 (m, 9 H) -0.04 - 0.01 (m, 6 H).

Intermedio 47

(R)-4-(4-((2-(tert-butildimetilsililo)etil)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

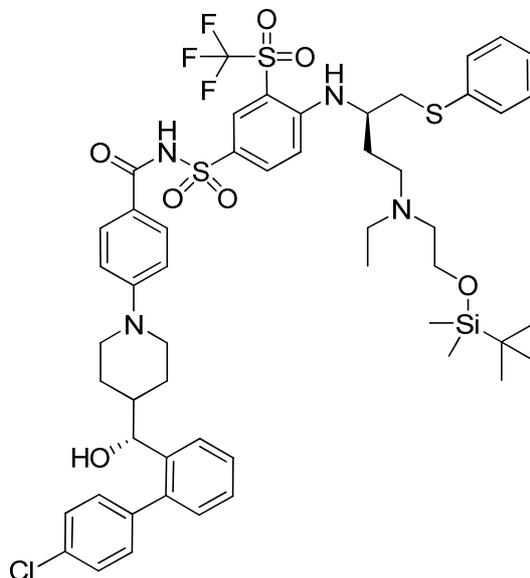


5 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2.62 g, 12.37 mmol) a una solución de (R)-4-(4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida (Intermedio 33, 3.98 g, 8.25 mmol) y 2-(tert-butildimetilsililo)-N-etiletanamina (Intermedio 45, 1.68 g, 8.25 mmol) en 1,2-dicloroetano (27.5 ml). La mezcla resultante se agitó en la oscuridad durante 11.5 h y a continuación se detuvo con hidróxido de sodio acuoso 0.5 M (50 ml). Después de agitar enérgicamente durante 10 min, la mezcla opaca se volvió transparente. Las fases se diluyeron con acetato de etilo y a continuación se separaron. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y con cloruro de sodio acuoso saturado, antes de secarla con sulfato de sodio, filtrarla y concentrarla a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 330 g de SiO₂, 50→100% de acetato de etilo en hexanos durante 20 min, a continuación 0→20% de metanol en acetato de etilo durante 20 min, a continuación 0→20% de metanol en acetato de etilo en 20 min) para proporcionar el producto del título (3.41 g, rendimiento: 62%).

LCMS: (ESI) m/z 670 [M+H]⁺.

15 Intermedio 48

N-(4-((R)-4-(4-((2-(tert-butildimetilsililo)etil)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)-4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzamida



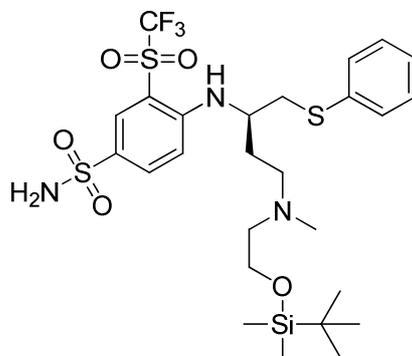
20 Se disolvieron el ácido (R)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoico (Intermedio 28, 2.15 g, 5.10 mmol), (R)-4-(4-((2-(tert-butildimetilsililo)etil)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida (Intermedio 47, 3.41 g, 5.10 mmol), DMAP (1.87 g, 15.29 mmol) y EDC (1.954 g, 10.19 mmol) en DCM (17 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche, se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con una solución de NH₄Cl (saturada, acuosa, 20 ml), NaHCO₃ saturado acuoso (20 ml) y salmuera (20 ml). La fase orgánica recogida se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 12 g de gel de sílice, se eluyó con 0→20% de MeOH en EtOAc) para proporcionar el compuesto del título (3.41 g, rendimiento: 62%).

30 ¹H RMN (300 MHz, DICLOROMETANO-*d*₂) δ ppm 8.27 (s, 1 H) 7.92 (d, 1 H) 7.63 (d, 2 H) 7.55 - 7.59 (m, 1 H) 7.30 - 7.45 (m, 5 H) 7.15 - 7.30 (m, 6 H) 7.06 (d, 1 H) 6.74 (d, 2 H) 6.63 (d, 1 H) 4.46 (d, 1 H) 3.94 (d, 1 H) 3.83 (d, 1 H) 3.62 - 3.72 (m, 3 H) 3.08 (d, 2 H) 2.55 - 2.78 (m, 9 H) 2.00 (s a, 2H) 1.88 (s a, 1 H) 1.69 - 1.83 (m, 2 H) 1.20 - 1.35 (m, 1 H) 1.15 (s a, 1 H) 0.94 - 1.06 (m, 4 H) 0.80 - 0.87 (m, 9 H) 0.00 (s, 6 H).

LCMS: (ESI) m/z 1074[M+H]+.

Intermedio 49

(R)-4-(4-((2-(tert-butildimetilsililo)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida



5 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2.62 g, 12.37 mmol) a una solución de (R)-4-(4-oxo-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida (Intermedio 33, 3.98 g, 8.25 mmol) y 2-(tert-butildimetilsililo)-N-metiletanamina (Intermedio 46, 1.56 g, 8.25 mmol) en 1,2-dicloroetano (27.5 ml). La mezcla resultante se agitó en la oscuridad durante 11.5 h y a continuación se añadió hidróxido de sodio (0.5 M, acuoso, 50 ml). La mezcla se diluyó con diclorometano (70 ml) y se agitó enérgicamente durante 10 min. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. A continuación, la fase orgánica se diluyó mucho con acetato de etilo y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (x2), antes de secarla con sulfato de sodio, filtrarla y concentrarla a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 330 g de SiO₂, 0→50% de acetato de etilo en hexanos durante 30 min, a continuación se mantuvo un gradiente isocrático durante 30 min, a continuación 50→100% de acetato de etilo en hexanos en 20 min) para proporcionar el producto del título (2.68 g, rendimiento: 49.5 %). También se obtuvo producto del título adicional impuro (1.65 g), el cual se purificó mediante HPLC de fase reversa (Columna: Xbridge Phenyl OBD 19 mm x 100 mm, 5 μm; eluyendo con 65→80% de acetonitrilo en agua (NH₄OAc 10 mM, pH 8) durante 15 min). Las fracciones del producto se combinaron, se diluyeron con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajeron con acetato de etilo (x3). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto del título (1.05 g, rendimiento: 19%).

¹H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 8.21 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.33 - 7.47 (m, 3H), 7.20 - 7.32 (m, 3H), 6.56 (d, 1H), 4.74 (s a, 2H), 3.80 - 3.97 (m, 1H), 3.52 - 3.71 (m, 2H), 3.04 (d, 2H), 2.31 - 2.65 (m, 4H), 2.21 (s a, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.61 - 1.80 (m, 1H), 0.79 - 0.88 (m, 9H), 0.00 (s, 6H).

25 LCMS: (ESI) m/z 654 [M-H]+.

Rotación óptica:

Concentración: 0.15 g/dl

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

30 Temperatura: 20° C

Paso óptico: 10 cm

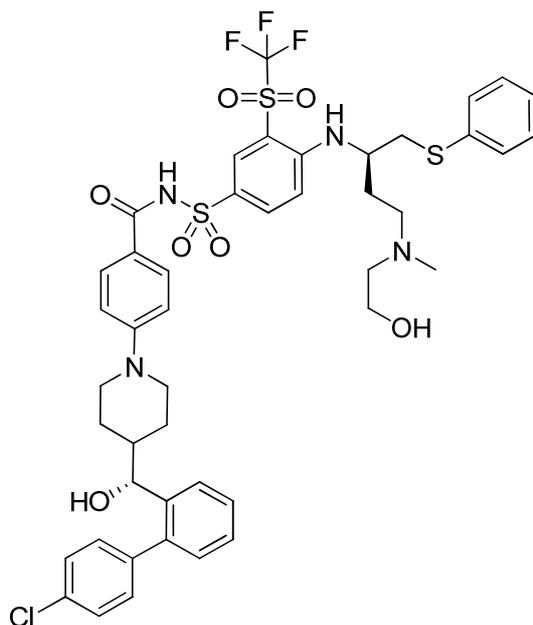
Volumen de la celda: 1 ml

Solvente: CH₂Cl₂

[α]_D = -111

35 Ejemplo 1

4-(4-((R)-4-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamidato



Se añadió lentamente HCl (4 M en dioxano, 15.08 ml, 60.33 mmol) a una solución de N-(4-((R)-4-((2-(tert-butildimetilsililoxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)-4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzamida (Intermedio 27, 2.96 g, 2.51 mmol) en dioxano (5.03 ml) y metanol (5.03 ml). Aproximadamente en la mitad de la adición, se detectó un ligero calentamiento y la reacción se enfrió hasta 0 °C. Se continuó añadiendo el ácido clorhídrico en dioxano (4 M) y, una vez completada la adición, se retiró el baño de hielo. La solución amarilla resultante se dejó calentar hasta TA y se agitó durante 3 min, antes de concentrarla a presión reducida hasta obtener la mitad del volumen y diluirla con acetato de etilo. La mezcla resultante se lavó con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso) y cloruro de sodio (saturado, acuoso), antes de secarla con sulfato de sodio, filtrarla y concentrarla. Durante el proceso de concentración, precipitó un residuo oleoso denso a partir de la solución y este material se volvió a disolver en acetona, antes de volverlo a concentrar para obtener una película de color beige. Esta película se disolvió en metanol al 10% en acetato de etilo y se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, 330 g de SiO₂, gradiente isocrático de metanol al 15% en acetato de etilo durante 30 min) para proporcionar el compuesto del título (1.90 g, rendimiento: 80%).

1H RMN (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ 8.27 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.09 - 7.50 (m, 12H), 6.66 - 6.86 (m, 3H), 4.44 (d, 1H), 3.99 (s a, 1H), 3.69 - 3.85 (m, 3H), 3.62 (d, 1H), 3.12 - 3.29 (m, 2H), 2.86 - 3.05 (m, 4H), 2.60 - 2.75 (m, 4H), 2.46 - 2.58 (m, 1H), 2.11 - 2.28 (m, 1H), 1.88 - 2.12 (m, 2H), 1.65 - 1.84 (m, 1H), 1.08 - 1.35 (m, 2H), 0.88 - 1.07 (m, 1H).

19F RMN (282 MHz, METANOL-*d*₄) δ -80.88 (3F).

LCMS: (ESI) m/z 945.4, 947.4 [M+H]⁺.

Rotación óptica:

Concentración: 0.305 g/dl

Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C

Paso óptico: 10 cm

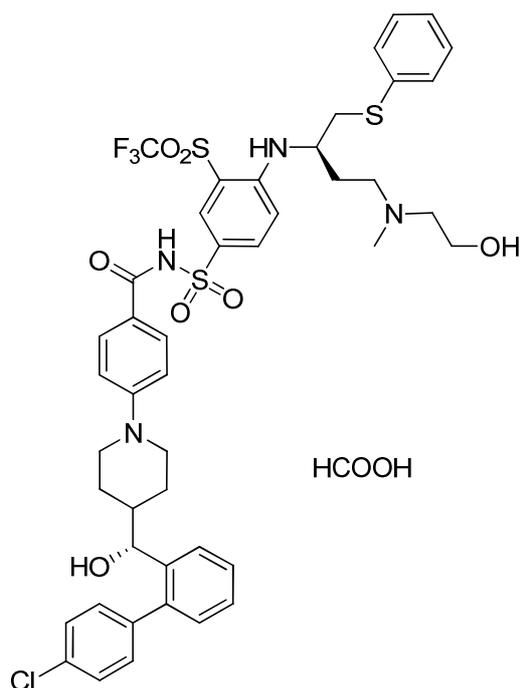
Volumen de la celda: 1 ml

Solvente: CH₂Cl₂

[α]_D = +28

Ejemplo 1A

sal de 4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida y el ácido fórmico



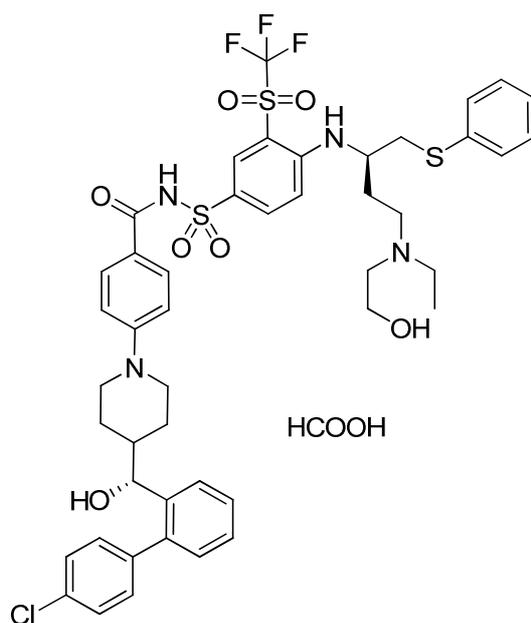
5 Como un procedimiento alternativo al EJEMPLO 1, se trató una solución de 4-(4-((R)-(tert-butildimetilsililoxi)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-(tert-butildifenilsililoxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida (Intermedio 27A, 110 mg, 0.08 mmol) en THF con una solución de TBAF (0.169 ml, 0.17 mmol, 1 M en THF) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió HCl (2 ml, 4 N en dioxano) a la solución y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La evaporación de los componentes volátiles a presión reducida proporcionó un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Gilson, eluyendo con 10→70% de H₂O/MeCN con el 0.1% de ácido fórmico durante 14 minutos) para proporcionar el producto del título (53.3 mg, rendimiento: 66 %).

10 ¹H RMN (DMSO-d₆, 300Mz) δ 8.14 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 7.97 (d, 1H) 7.67 (d, 2H) 7.59 (d, 1H) 7.49 (d, 2H) 7.43 (t, 1H) 7.26-7.37 (m, 7H) 7.21 (d, 1H) 7.14 (d, 1H) 6.93 (d, 1H) 6.74 (d, 2H) 5.20 (d, 1H) 4.28-4.33 (m, 1H) 3.99-4.09 (m, 1H) 3.71-3.79 (m, 1H) 3.55-3.66 (m, 3H) 2.93-3.14 (m, 4H) 2.65 (s, 3H) 2.40-2.61 (m, 3H) 1.99-2.14 (m, 2H) 1.88-1.95 (m, 1H) 1.56-1.68 (m, 1H) 0.96-1.26 (m, 2H) 0.79-0.93 (m, 1H).

LCMS: (ESI) m/z 946 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 2

4-(4-((R)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida



Paso 1: En un matraz de 50 ml, se introdujeron el ácido (R)-4-(4-((tert-butildimetilsililo)xi)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoico (Intermedio 13, 160 mg, 0.3 mmol), (R)-4-(4-((2-(tert-butildifenilsililo)xi)etil)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenosulfonamida (Intermedio 19, 216 mg, 0.27 mmol), DMAP (100 mg, 0.82 mmol) y EDC (104 mg, 0.54 mmol) y se purgaron con nitrógeno. Se añadió DCM (3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó con bisulfato de sodio 1 N acuoso y a continuación con bicarbonato de sodio saturado acuoso (40 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con 0→25 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar

5
10

4-(4-((R)-(tert-butildimetilsililo)xi)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-(tert-butildifenilsililo)xi)etil)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida (Ejemplo 2a, Paso 1, 140 mg), la cual se utilizó en la preparación del Ejemplo 2a, Paso 2, sin purificación adicional.

Paso 2: Se añadió gota a gota TBAF (0.54 ml, 0.54 mmol, 1 M en THF) a una solución de

15
20

4-(4-((R)-(tert-butildimetilsililo)xi)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-(tert-butildifenilsililo)xi)etil)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)benzamida (Ejemplo 2a, Paso 1, 140 mg) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió HCl (2 ml, 4 M en dioxano) a la mezcla y se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H₂O (2x) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación de los componentes volátiles a presión reducida proporcionó un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Gilson, eluyendo con 10→70% de H₂O/MeCN con 0.1% de ácido fórmico durante 14 minutos) para proporcionar el producto del título (60.4 mg, rendimiento: 23%).

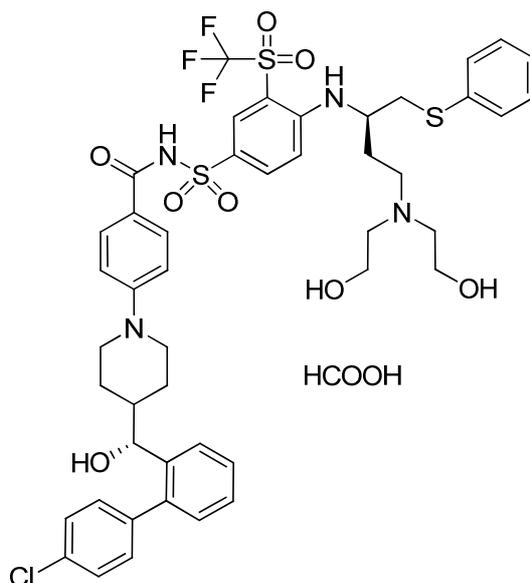
25

¹H RMN(DMSO-d₆, 300Mz) δ 8.09 (d, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.67 (d, 2H) 7.59 (d, 1H) 7.49 (d, 2H) 7.43 (t, 1H) 7.26-7.36 (m, 7H) 7.20 (d, 1H) 7.14 (d, 1H) 6.90-6.96 (m, 1H) 6.73 (d, 1H) 5.28 (s a, 1H) 5.19 (d, 1H) 4.31 (t, 1H) 4.05 (t, 1H) 3.53-3.76 (m, 4H) 2.96-3.21 (m, 4H) 2.38-2.69 (m, 5H) 2.0-2.14 (m, 2H) 1.90 (d, 1H) 1.53-1.68 (m, 1H) 0.98-1.23 (m, 6H) 0.81-0.91 (m, 1H).

LCMS: m/z 960 [M+H]⁺.

Ejemplo 3

sal de N-(4-((R)-4-(bis(2-hidroxietil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)fenilsulfonil)-4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzamida y el ácido fórmico



Paso 1: En un matraz de 50 ml, se introdujeron el ácido (R)-4-(4-((tert-butildimetilsililoxi)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)benzoico (Intermedio 13, 225 mg, 0.22 mmol), DMAP (140 mg, 1.14 mmol), (R)-4-(4-(bis(2-tert-butildifenilsililoxy)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)bencenosulfonamida (Intermedio 25, 400 mg, 0.38 mmol) y EDC (146 mg, 0.76 mmol) y se purgaron con nitrógeno. Se añadió DCM (3 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó con bisulfato de sodio (1 N, 35 ml) y a continuación con bicarbonato de sodio (saturado, acuoso, 40 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar un residuo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna (ISCO, columna de 40 g de gel de sílice, eluyendo con 0→25 % de EtOAc/hexanos) para proporcionar

5
10

4-(4-((R)-(tert-butildimetilsililoxi)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-tert-butildifenilsililoxy)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida (Ejemplo 3, Paso 1, 252 mg), la cual se utilizó en la preparación del Ejemplo 3, Paso 2 sin purificación adicional.

Paso 2: Se añadió gota a gota una solución de TBAF (0.76 ml 0.76 mmol, 1 M in THF) a una solución de 4-(4-((R)-(tert-butildimetilsililoxi)(4'-clorobifenil-2-il)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-tert-butildifenilsililoxy)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida (Ejemplo 3, Paso 1, 252 mg) en THF (2 ml) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se añadió HCl (2 ml, 4 M en dioxano) a la mezcla y se agitó durante 30 minutos más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y la fase orgánica se lavó con H₂O (2x) y se secó (Na₂SO₄). La evaporación de los componentes volátiles a presión reducida proporcionó un residuo, el cual se purificó mediante HPLC de fase inversa (columna Gilson, eluyendo con 10→70% de H₂O/MeCN con el 0.1% de ácido fórmico durante 14 minutos) para proporcionar el producto del título (150.2 mg, rendimiento: 40%).

15
20

¹H RMN (DMSO-d₆, 300Mz) δ 8.10 (s, 2H) 7.97 (d, 1H) 7.67 (d, 2H) 7.59 (d, 1H) 7.49 (d, 2H) 7.43 (t, 1H) 7.24-7.37 (m, 7H) 7.19 (d, 1H) 7.15 (d, 1H) 6.93-6.99 (m, 1H) 6.75 (d, 2H) 5.20 (d, 1H) 5.05 (s a, 1H) 4.28-4.33 (m, 1H) 4.02-4.12 (m, 1H) 3.72-3.79 (m, 1H) 3.54-3.69 (m, 5H) 2.98-3.18 (m, 5H) 2.40-2.68 (m, 4H) 1.84-2.16 (m, 3H) 1.56-1.68 (m, 1H) 0.98-1.18 (m, 2H) 0.78-0.93 (m, 1H).

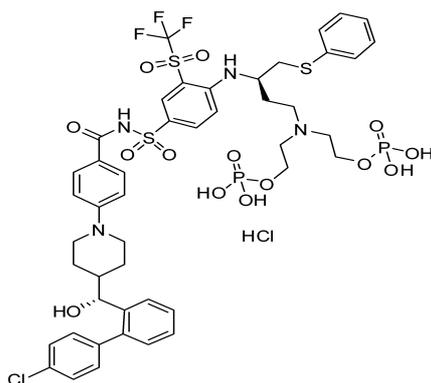
25

LCMS: (ESI) m/z 975[M+H]⁺.

Ejemplo 4

sal clorhídrica de bis(dihidrogenofosfato) de 2,2'-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butilazanodiil)bis(etano-2,1-diilo)

30



Se trató una solución de 2,2'-((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butilazanodiil)bis(etano-2,1-diil)difosfato de di-tert-butilo (Intermedio 34, 250 mg, 0.18 mmol) y DCM (5 ml) con una solución de HCl (4 M en dioxano, 0.92 ml, 3.68 mmol). Se observó la formación de un precipitado blanco y la mezcla se agitó enérgicamente durante 45 minutos. El compuesto del título se aisló mediante filtración (185 mg, rendimiento: 89%).

1H RMN (400 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 1.41 (s a, 2 H) 1.54 - 1.71 (m, 1 H) 1.91 - 2.09 (m, 1 H) 2.31 (s a, 3 H) 3.29 (s a, 1 H) 3.36 - 3.51 (m, 4 H) 3.53 - 3.66 (m, 5 H) 3.70 - 3.83 (m, 1 H) 4.12 - 4.24 (m, 1 H) 4.35 (s a, 4 H) 4.56 (d, 1 H) 7.05 (d, 1 H) 7.13 - 7.28 (m, 4 H) 7.32 - 7.41 (m, 5 H) 7.42 - 7.52 (m, 3 H) 7.58 (d, 2 H) 7.68 (d, 1 H) 7.96 (d, 2 H) 8.11 (dd, 1 H) 8.35 (d, 1 H).

31P RMN (121 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.05 (t, 2 P).

31P RMN (121 MHz, METANOL-*d*4) δ ppm 0.05 (s, 2 P) (desacoplado)

Rotación óptica:

Concentración: 0.2 g/dl

15 Lámpara: Sodio

Longitud de onda: 589 nm

Temperatura: 20 °C

Paso óptico: 10 cm

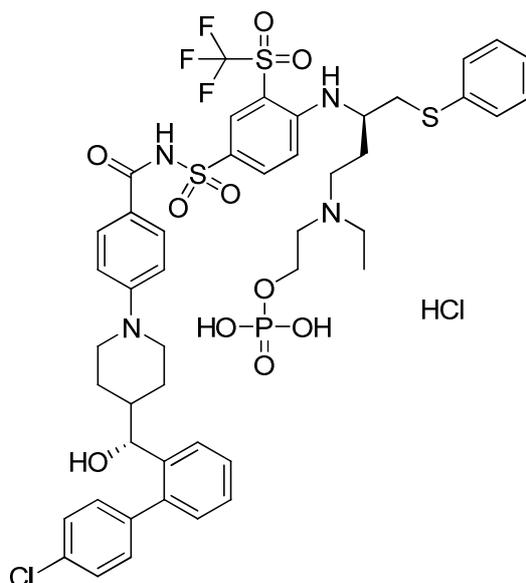
Volumen de la celda: 1 ml

20 Solvente: MeOH

$[\alpha]_D^{20} = +3$

Ejemplo 5

sal clorhídrica de dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil(etil)amino)etilo



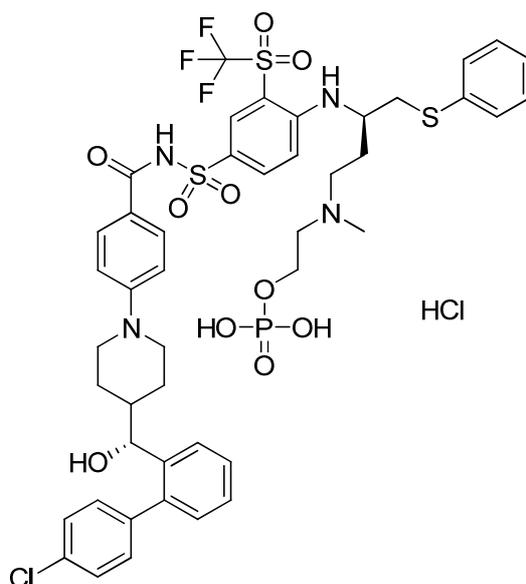
5 Se trató una solución de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoyl)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilfosfato de di-tert-butilo (Intermedio 43, 147 mg, 0.14 mmol) en DCM (3.17 ml) con una solución de HCl (4 M en dioxano, 0.60 ml). Al finalizar la adición, se observó la formación de un precipitado blanco. La mezcla se diluyó con MeOH después de una hora y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida para proporcionar un residuo pegajoso. El material se disolvió en MeOH y se diluyó con ~20 ml de DCM, lo que provocó la formación de un precipitado blanco. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. El material se lavó con 10-15 ml de CH₂Cl₂ y se secó a un vacío elevado para proporcionar el compuesto del título (108 mg, 95%).

10 ¹H RMN (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1.34 (t, 5 H) 1.46 - 1.66 (m, 1 H) 1.87 - 2.05 (m, 1 H) 2.07 - 2.38 (m, 3 H) 3.12 - 3.40 (m, 8 H) 3.42 - 3.52 (m, 2 H) 3.52 - 3.65 (m, 1 H) 3.70 - 3.84 (m, 1 H) 4.04 - 4.21 (m, 1 H) 4.23 - 4.37 (m, 2 H) 4.46 - 4.59 (m, 1 H) 6.94 - 7.10 (m, 2 H) 7.21 (d, 4 H) 7.30 - 7.52 (m, 9 H) 7.58 - 7.73 (m, 1 H) 7.92 (d, 2 H) 8.04 - 8.16 (m, 1 H) 8.27 - 8.40 (m, 1 H).

LCMS: (ESI) m/z 1037 [M-H]⁺.

15 Ejemplo 6

sal clorhídrica de dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoyl)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilfosfato de di-tert-butilo



20 Se trató una solución de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoyl)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(metil)amino)etilfosfato de di-tert-butilo (Intermedio 44, 140 mg, 0.13 mmol) en DCM (3 ml) con una solución de HCl (4 M en dioxano, 0.6 ml). Al finalizar la adición, se observó la formación

ES 2 653 936 T3

de un precipitado blanco. La mezcla se diluyó con MeOH después de una hora y los componentes volátiles se evaporaron a presión reducida para proporcionar un residuo pegajoso. El material se disolvió en MeOH y se diluyó con ~20 ml de DCM, lo que provocó la formación de un precipitado blanco. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido blanco. El material se lavó con 10-15 ml de CH₂Cl₂ y se secó a un vacío elevado para proporcionar el compuesto del título (120 mg, rendimiento: 95%).

5

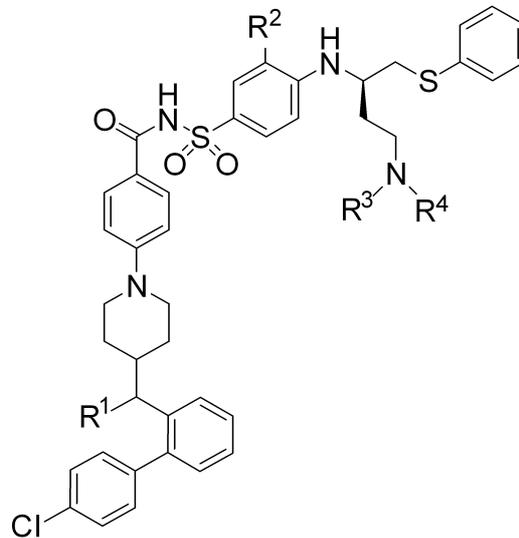
¹H RMN (300 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 1.07 - 1.39 (m, 4 H) 1.83 - 2.00 (m, 1 H) 2.08 - 2.38 (m, 3 H) 2.99 - 3.38 (m, 8 H) 3.40 - 3.52 (m, 2 H) 3.57 - 3.69 (m, 1 H) 3.74 - 3.90 (m, 1 H) 4.03 - 4.19 (m, 1 H) 4.19 - 4.36 (m, 2 H) 4.45 - 4.58 (m, 1 H) 6.92 - 7.09 (m, 2 H) 7.10 - 7.52 (m, 13 H) 7.59 - 7.71 (m, 1 H) 7.77 - 7.94 (m, 2 H) 8.02 - 8.17 (m, 1 H) 8.28 - 8.41 (m, 1 H).

10

LCMS: (ESI) m/z 1023 [M-H]⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde:

R1 es -OH;

R2 es -S(O)₂CF₃;

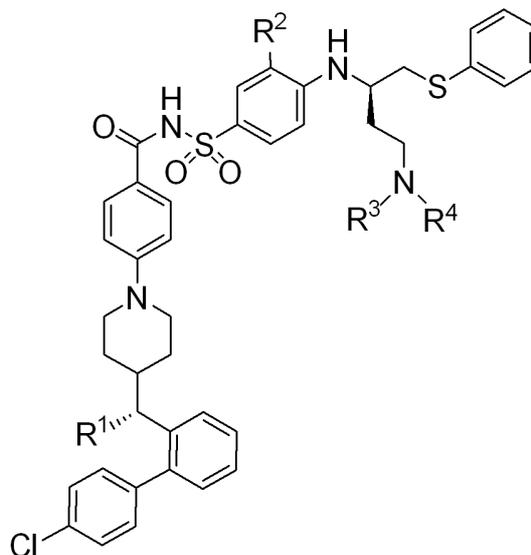
R3 es alquilo C1-2, donde dicho alquilo C1-2 está opcionalmente sustituido con uno o más R40;

R4 es alquilo C1-2, donde dicho alquilo C1-2 está opcionalmente sustituido con uno o más R40;

10 R40 en cada caso se selecciona entre -OR_{40a} y -OP(=O)(OH)₂;

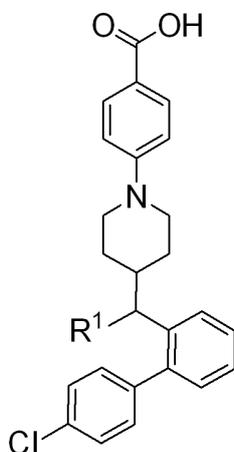
R40a es H.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde el compuesto tiene la siguiente estereoquímica:



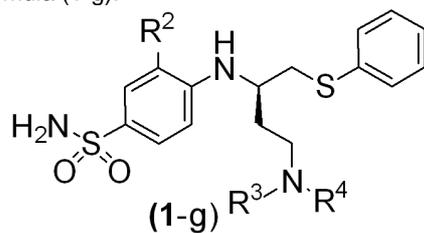
15 3. Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se reivindica en la reivindicación 2, donde el compuesto es 4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-((2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida.

4. Un compuesto de Fórmula (I), como se reivindica en la reivindicación 2, donde el compuesto es 4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-(2-hidroxi)etil)(metil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida.
- 5 5. Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se reivindica en la reivindicación 2, donde el compuesto es dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo.
6. Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se reivindica en la reivindicación 2, donde el compuesto es 4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)-N-(4-((R)-4-(etil(2-hidroxi)etil)amino)-1-(feniltio)butan-2-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida.
- 10 7. Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se reivindica en la reivindicación 2, donde el compuesto es dihidrogenofosfato de 2-(((R)-3-(4-(N-(4-(4-((R)-(4'-clorobifenil-2-il)(hidroxi)metil)piperidin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)-4-(feniltio)butil)(etil)amino)etilo.
8. Un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para emplear como un medicamento.
- 15 9. Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para emplear en la producción de un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico.
10. Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para emplear en el tratamiento del cáncer en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.
- 20 11. Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para emplear en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer ovárico, LMA, linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG), LLC; carcinoma pulmonar microcítico (CPM), carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM), incluidos los subtipos escamosos y no escamosos, cáncer pancreático, cáncer de próstata, linfomas no hodgkinianos, linfoma folicular (LF), linfoma de células del manto (LCM), linfoma de la zona marginal (LZM), leucemia de células peludas (LCP) y linfoma periférico de linfocitos T (LPLT).
- 25 12. Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para emplear en el tratamiento del linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG).
13. Un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para emplear en el tratamiento del cáncer pulmonar microcítico (CPM).
- 30 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1-7, y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
15. Un proceso para preparar un compuesto de Fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, comprendiendo dicho proceso:
- 35 (i) proporcionar un ácido carboxílico de fórmula (1-f):



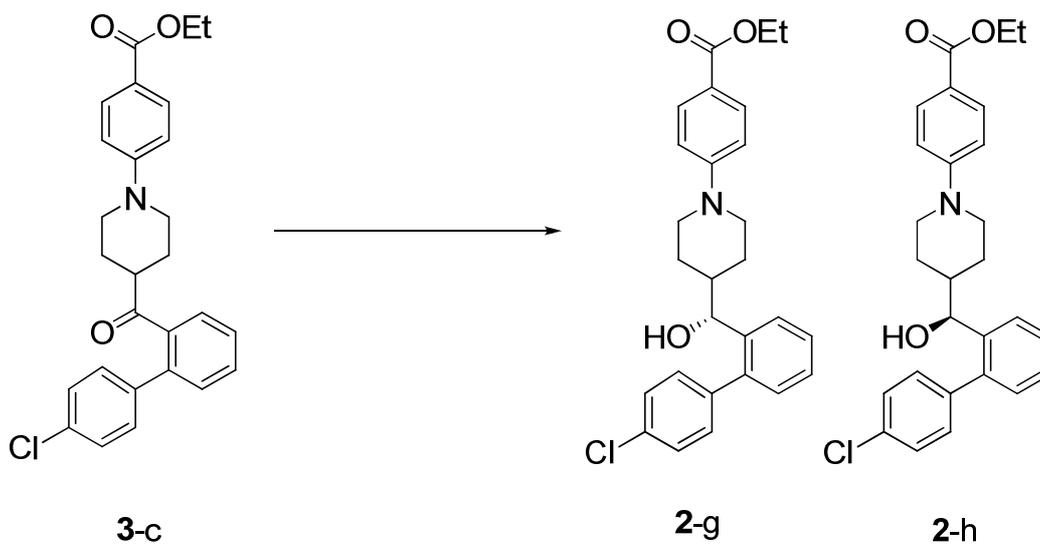
(1-f)

(ii) proporcionar una sulfonamida de fórmula (1-g):



(iii) acoplar el ácido carboxílico de fórmula (1-f) con la sulfonamida de fórmula (1-g).

16. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (2-g) y (2-h), comprendiendo dicho proceso:



5 llevar a cabo la reducción enantioselectiva para obtener un compuesto de fórmula (3-c).