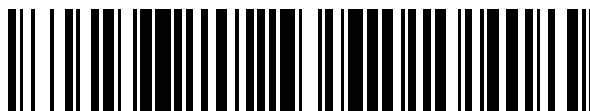


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 689 679**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2014 PCT/US2014/017751**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14158528**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2014 E 14709488 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2970257**

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

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361781070 P

10.02.2014 US 201414176506

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

15.11.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TAO, ZHI-FU;
WANG, XILU;
WENDT, MICHAEL D.;
SOUERS, ANDREW J.;
JUDD, ANDREW S.;
KUNZER, AARON y
SULLIVAN, GERARD**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 689 679 T3

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

DESCRIPCIÓN

Agentes inductores de apoptosis para el tratamiento del cáncer y enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias.

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2, a composiciones que contienen los compuestos, y a métodos de tratamiento de enfermedades utilizando dichos compuestos.

10

Antecedentes de la invención

La familia de proteínas Bcl-2 corresponde a reguladores claves de la apoptosis dependiente de mitocondrias en células nucleadas e incluye elementos tanto antiapoptóticos (Bcl-x_L, Bcl-2, Bcl-w, Al, Mcl-1) como proapoptóticos (Bak, Bax, Bid, Bim, Bad, Bik, Bmf, Noxa, Puma). Generalmente, la expresión de proteínas Bcl-2 se asocia a muchas funciones fisiológicas, que incluyen la inhibición de la apoptosis en el organismo, que en algunos casos resulta en la proliferación de células afectadas por la inhibición de Bcl-2. Como tal, la inhibición de las proteínas Bcl-2 puede reducir la proliferación celular, conduciendo a mejores resultados relacionados con el tratamiento y la prevención del cáncer.

20

Las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 se asocian a varias enfermedades. Las proteínas Bcl-2 pueden estar implicadas en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo, y similares. Además, las Bcl-2 pueden estar implicadas en enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias, así como en artritis. La sobreexpresión de las proteínas Bcl-2 se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el desenlace clínico, el avance de la enfermedad, el pronóstico general o una combinación de los mismos en diversos tipos de cáncer y trastornos del sistema inmunitario.

25

Existe en el área, una necesidad continua de compuestos que inhiban la actividad de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2.

30

Se conocen derivados pirrolo[2,3-b]piridina útiles como agentes inductores de la apoptosis a partir de WO 2012/058392.

35

Resumen de la invención

Una realización de esta invención se refiere a compuestos y sus sales terapéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2. Los compuestos incluyen:

40

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-nitro-4-{{(5R,8R)-1-oxaspiro[4,5]dec-8-ilmetil}amino}fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetil)amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(3-hidroxióxetan-3-il)metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(2S,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il}metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino}fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 y
 4-[4-{{2-[4-(difluorometil)fenil]-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino}fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida.

60

En este documento se describe una composición para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo, dicha composición contiene un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.

Otra realización se refiere a compuestos de la invención para utilizar en un método de tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un sujeto que necesita tratamiento, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.

Otra realización se refiere a compuestos de la invención para utilizar en un método de tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo a un sujeto que necesita tratamiento, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales. En este documento se describe una composición para tratar el lupus eritematoso sistémico, la nefritis lúpica o el síndrome de Sjögren, dicha composición contiene un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.

Otra realización se refiere a compuestos de la invención para utilizar en un método de tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la nefritis lúpica o el síndrome de Sjögren en un sujeto que necesita tratamiento, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.

Otra realización se refiere a compuestos de la invención para utilizar en un método de tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la nefritis lúpica o el síndrome de Sjögren en un sujeto que necesita tratamiento, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Descripción detallada de la invención

A menos que en este documento se definan de una manera diferente, los términos científicos y técnicos utilizados en relación con la presente invención tendrán los significados comúnmente entendidos por los expertos en el área. El significado y el alcance de los términos deben ser claros, sin embargo, en el caso de una ambigüedad latente, las definiciones provistas en este documento tienen prioridad frente a cualquier definición de diccionario o extrínseca. En esta solicitud, el uso de "o" significa "y/o" salvo que se estipule lo contrario. Además, el uso del término "incluido(a)(s)", así como de otras formas, como "incluye(n)" y "que incluye(n)", no es limitante. Con relación al uso de las palabras "comprender" o "comprende(n)" o "que comprende(n)" en esta solicitud de patente (incluidas las reivindicaciones), los solicitantes señalan que a menos que el contexto requiera lo contrario, esas palabras se utilizan sobre la base y la comprensión clara de que se deben interpretar de manera inclusiva, en vez de exclusiva, y los solicitantes pretenden que cada una de esas palabras se interprete de esta manera al interpretar esta solicitud de patente, incluidas las reivindicaciones siguientes. Para una variable que aparece más de una vez en cualquier sustituyente o en el compuesto de la invención o en cualquier otra fórmula de este documento, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Si yo estoy de acuerdo con Nippon Las combinaciones de sustituyentes son permisibles sólo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que se pueden aislar en un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a un método para aliviar o suprimir una enfermedad y/o los síntomas acompañantes.

Los términos "prevenir", "que previene(n)" y "prevención" se refieren a un método para prevenir el inicio de una enfermedad y/o los síntomas acompañantes o impedir que un sujeto adquiera una enfermedad. Según se usan en este documento, "prevenir", "que previene(n)" y "prevención" también incluyen retrasar el inicio de una enfermedad y/o los síntomas acompañantes, y reducir el riesgo de que un sujeto adquiera una enfermedad.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad suficiente del compuesto que se va administrar para prevenir el avance y/o aliviar en alguna medida uno o más de los síntomas de la afección o el trastorno que se está tratando.

- 5 El término "modular" se refiere a la capacidad de un compuesto para aumentar o disminuir la función o la actividad de una proteína Bcl-2.

10 El término "composición" según se usa en este documento intenta abarcar un producto que contiene los ingredientes especificados, en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere dar a entender que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el receptor.

15 El término "sujeto" se define en este documento de modo de incluir animales como mamíferos, incluidos, pero no exclusivamente, primates (por ej., humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En realizaciones adecuadas, el sujeto es un ser humano.

Compuestos

20 Una realización de esta invención se refiere a compuestos y sus sales terapéuticamente aceptables, que son útiles como inhibidores de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2.

25 Una realización se refiere a 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-{{(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil}amino}-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

30 Otra realización se refiere a 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-{{(5R,8R)-1-oxaspiro[4,5]dec-8-ilmetil}amino}fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización se refiere a 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-{{(4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

35 Otra realización se refiere a 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-{{(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

40 Otra realización se refiere a 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-{{(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

45 Otra realización se refiere a 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-{{(4-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-4-il)metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización se refiere a 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-{{(3-hidroxiioxetan-3-il)metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

50 Otra realización se refiere a 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-{{(2S,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il}etil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

55 Otra realización se refiere a 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[4-{{(4-cianotetrahydro-2H-piran-4-il)metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

60 Otra realización se refiere a 4-(4-{{2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-{{(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino}fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

Otra realización se refiere a 4-[4-({2-[4-(difluorometil)fenil]-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y sus sales terapéuticamente aceptables.

5 Los compuestos de la invención pueden contener isómeros geométricos. Los compuestos de esta invención pueden contener enlaces dobles carbono-carbono o enlaces dobles carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, donde el término "E" representa los sustituyentes de mayor orden en lados opuestos del enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa los sustituyentes de mayor orden en el mismo lado del enlace doble carbono-carbono o carbono-nitrógeno según se determina por las reglas de prioridad de Cahn-Ingold-Prelog. Los
10 compuestos de esta invención también pueden existir como mezclas de isómeros "E" y "Z". Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo se designan como en la configuración cis o trans. Además, la invención contempla los diversos isómeros y sus mezclas que resultan de la disposición de los sustituyentes alrededor de un sistema de anillo adamantano. Dos sustituyentes alrededor de un solo anillo en un sistema de anillo adamantano se designan como en configuración Z o E. Por ejemplos, véase C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble J. Org. Chem. 1998, 63, 2758-2760.

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

Los compuestos de la invención pueden existir como un profármaco del compuesto inhibidor selectivo de Bcl-2. Los profármacos son derivados de un principio activo diseñado para mejorar alguna propiedad física o biológica indeseable, identificada. Las propiedades físicas son habitualmente solubilidad (demasiada o no suficiente liposolubilidad o hidrosolubilidad) o estabilidad relacionada, mientras que las propiedades biológicas problemáticas incluye metabolismo demasiado rápido o escasa biodisponibilidad la cual en sí misma puede estar relacionada con una propiedad físicoquímica. Los profármacos se preparan generalmente mediante: a) formación de ésteres, hemiésteres, ésteres de carbonato, ésteres de nitrato, amidas, ácidos hidroxámicos, carbamatos, iminas, bases de Mannich, fosfatos, ésteres de fosfato, y enaminas del principio activo, b) funcionalización del fármaco con grupos
30 funcionales azo, glucósido, péptido y éter, c) uso de formas aminales, hemiaminales, polímeros, sales, complejos, fosforamidas, acetales, hemiacetales y cetales del fármaco. Por ejemplo, véase Andrejus Korolkovas's, "Essentials of Medicinal Chemistry", John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, Nueva York (1988), pp. 97-118, que se incorpora en este documento por referencia en su totalidad.

40 *Compuestos marcados con un isótopo o enriquecidos en un isótopo*

Los compuestos de la invención pueden existir en una forma marcada con un isótopo o enriquecida en el isótopo que contiene uno o más átomos con una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o el número de masa encontrado más abundantemente en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Isótopos de átomos como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, pero no exclusivamente, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{125}I .

En otra realización, los compuestos marcados con isótopos contienen isótopos de deuterio (^2H), tritio (^3H) o ^{14}C . Los compuestos marcados con isótopos de esta invención se pueden preparar por los métodos generales conocidos por los expertos. Dichos compuestos marcados con isótopos se pueden preparar convenientemente llevando a cabo los procedimientos dados a conocer en los ejemplos divulgados en este documento y en los esquemas, mediante sustitución de un reactivo no marcado por un reactivo marcado con un isótopo fácilmente disponible. En algunas instancias, los compuestos se pueden tratar con reactivos marcados con isótopos para intercambiar un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, se puede intercambiar hidrógeno por deuterio mediante la acción de un ácido deuterico como $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$. Además de lo anterior, se dan a conocer procedimientos y productos intermedios pertinentes, por ejemplo, en Lizondo, J et al., Drugs Fut, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., J Med Chem, 39(3), 673 (1996); Malleshham, B et al., Org Lett, 5(7), 963 (2003); las publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; las patentes de Estados Unidos N° 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos N° 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471. Los compuestos marcados con isótopos de la invención se pueden usar como estándares para determinar la efectividad de los inhibidores de Bcl-2 en los ensayos de unión. Se han utilizado compuestos que contienen isótopos en investigación farmacéutica, para investigar el destino metabólico *in vivo* de los compuestos mediante evaluación del mecanismo de acción y la vía metabólica del

compuesto precursor no marcado con isótopo (Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Dichos estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos seguros y eficaces, ya sea porque el principio activo administrado *in vivo* al sujeto o porque los metabolitos producidos a partir del compuesto original han demostrado ser tóxicos o cancerígenos (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., 77, 79-88 (1999)).

Además, los fármacos que contienen isótopos no radiactivos, como los fármacos deuterados denominados "fármacos pesados" se pueden usar para el tratamiento de enfermedades y afecciones relacionadas con la actividad de Bcl-2. Aumentar la cantidad de un isótopo presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento. Los ejemplos de la cantidad de enriquecimiento incluyen entre aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96 y aproximadamente 100 mol %. El remplazo de hasta aproximadamente 15% del átomo normal con un isótopo pesado se ha efectuado y mantenido durante un período de días a semanas en mamíferos, incluidos roedores y perros, con mínimos efectos adversos observados (Czajka D M y Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czajka D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Se encontró que el remplazo agudo de tanto como 15%-23% en los fluidos humanos con deuterio no causa toxicidad (Blagojevic N et al. en "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp. 125-134; Diabetes Metab. 23: 251 (1997)).

El marcaje estable con isótopo de un fármaco puede alterar sus propiedades fisicoquímicas como pKa y liposolubilidad. Estos efectos y alteraciones pueden afectar la respuesta farmacodinámica de la molécula farmacológica si la sustitución isotópica afecta a una región involucrada en una interacción ligando-receptor. Mientras algunas de las propiedades físicas de la molécula marcada con isótopo estable son diferentes de las de la molécula sin marcar, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una importante excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, cualquier enlace que involucre al isótopo pesado y a otro átomo, será más fuerte que el mismo enlace entre el isótopo ligero y ese átomo. Concordantemente, la incorporación de un isótopo en un sitio de metabolismo o transformación enzimática enlentecerá dichas reacciones alterando potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia relativa del compuesto no isotópico.

Composiciones farmacéuticas, terapias de combinación y administración

Otra realización se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de esta invención y un excipiente. Las composiciones farmacéuticas son útiles para tratar enfermedades durante las cuales se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-2, dichas composiciones contienen un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención. Las composiciones son útiles para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo, dichas composiciones contienen un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención. Las composiciones son útiles para tratar enfermedades durante las cuales se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-2, dichas composiciones contienen un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las composiciones son útiles para tratar el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo, dichas composiciones contienen un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales. Las composiciones también son útiles para tratar el lupus eritematoso sistémico, la nefritis lúpica o el síndrome de Sjögren, dichas composiciones contienen un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención. Las composiciones son útiles para tratar el lupus eritematoso sistémico, la nefritis lúpica o el síndrome de Sjögren, dichas composiciones contienen un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Los metabolitos de los compuestos de esta invención, producidos mediante procesos metabólicos *in vitro* o *in vivo*, también pueden ser útiles para tratar enfermedades asociadas a las proteínas antiapoptóticas Bcl-2.

Ciertos compuestos precursores que pueden ser metabolizados *in vitro* o *in vivo* para formar los compuestos de esta invención también pueden ser útiles para tratar enfermedades asociadas con la expresión de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2.

Los compuestos de esta invención pueden existir como sales de adición de ácido, sales de adición de base o zwitteriones. Las sales de los compuestos se preparan durante el aislamiento de los compuestos o luego de su purificación. Las sales de adición de ácido de los compuestos son las derivadas de la reacción de los compuestos con un ácido. Por ejemplo, las sales de acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacetato, trifluoroacetato, para-toluenosulfonato y undecanoato de los compuestos están contempladas y abarcadas por esta invención. Las sales de adición de base de los compuestos son las derivadas de la reacción de los compuestos con el hidróxido, carbonato o bicarbonato de los cationes como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar, por ejemplo, por vías bucal, oftálmica, oral, osmótica, parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intraesternal, intravenosa, subcutánea), rectal, tópica, transdérmica o vaginal.

Las cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de esta invención dependen del receptor del tratamiento, el trastorno que se va a tratar y su gravedad, la composición que contiene al compuesto, el tiempo de administración, la vía de administración, la duración del tratamiento, la concentración del compuesto, su velocidad de depuración y si se coadministra o no con otro fármaco. La cantidad de un compuesto de esta invención utilizada para elaborar una composición para administrar diariamente a un sujeto en una sola dosis o en dosis fraccionadas es entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1000 mg/kg, o entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 500 mg/kg, o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 300 mg/kg. Las composiciones de una sola dosis contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.

Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta óptima deseada (por ej., una respuesta terapéutica o profiláctica). Por ejemplo se puede administrar un solo bolo, se pueden administrar en el tiempo varias dosis fraccionadas, o la dosis se puede aumentar o reducir proporcionalmente según indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de dosis. Formas farmacéuticas unitarias según se usa en este documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como unidades de dosificación para los sujetos mamíferos que se van a tratar; donde cada unidad contiene una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico necesario. Las especificaciones para las formas farmacéuticas unitarias de la invención son dictadas por, y dependen directamente de, (a) las características únicas del principio activo y el efecto terapéutico o profiláctico particular a alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes al arte de preparar un principio activo de ese tipo para el tratamiento de la sensibilidad en los individuos.

Los compuestos de esta invención se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales encapsulantes o aditivos como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, colorantes, diluyentes, desintegrantes, emulsionantes, cargas, rellenos, saborizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, humectantes y sus mezclas. Los excipientes pueden ser excipientes farmacéuticamente aceptables.

Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto de esta invención para administrar por vía oral en formas farmacéuticas sólidas incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, crosповidona, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetilcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de maní, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, surfactantes, talco, tragacanto, tetrahidrofurfuro, triglicéridos, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto de esta invención para administrar por vía oftálmica u oral en formas farmacéuticas líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto de esta invención para administrar por vía osmótica incluyen, por ejemplo, clorofluorohidrocarburos, etanol, agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto de esta invención para administrar por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete,

liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de maní, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, solución de cloruro de sodio isotónica o U.S.P., agua y sus mezclas. Los excipientes para la preparación de composiciones que contienen un compuesto de esta invención para administrar por vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, cera y sus mezclas.

Se espera que los compuestos de esta invención sean útiles cuando se usan con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de las aurora cinasas, otros inhibidores de promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la vía de los receptores inductores de muerte, inhibidores de la Bcr-Abl cinasa, anticuerpos BiTE (captador biespecífico de linfocitos T), conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2, DVD, inhibidores del receptor (ErbB2) del oncogén homólogo de la leucemia viral, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, productos inmunológicos, inhibidores de los inhibidores de las proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de las cinasas, inhibidores de las quinesinas, inhibidores de Jak2, inhibidores de la molécula diana de rapamicina en mamíferos, microARN, inhibidores de las cinasas reguladas por señales extracelulares activadas por mitógenos, proteínas de unión multivalentes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la polimerasa poli-ADP(difosfato de adenosina)-ribosa (PARP), antineoplásicos de platino, inhibidores de la cinasa tipo polo (Plk), inhibidores de la fosfoinositida-3 cinasa (PI3K), inhibidores del proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de los receptores tirosina cinasa, retinoides/deltoides alcaloides vegetales, ácidos ribonucleicos inhibitorios pequeños (ARNip), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la ubiquitina ligasa, y similares, y en combinación con uno o más de esos agentes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen a los linfocitos T para que ataquen a las células cancerosas mediante unión simultánea de las dos células. Luego el linfocito T ataca a la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar limitados por la teoría, uno de los mecanismos mediante los cuales los linfocitos T provocan la apoptosis de la célula cancerosa diana es mediante la exocitosis de los componentes de los gránulos citolíticos, que incluyen perforina y granzima B. A este respecto, Bcl-2 ha demostrado atenuar la inducción de la apoptosis tanto por la perforina como por la granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría potenciar los efectos citotóxicos provocados por los linfocitos T cuando son dirigidos a las células cancerosas (V.R. Sutton, D.L. Vaux and J.A. Trapani, *J. of Immunology* 1997, 158 (12), 5783).

Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no anulan la actividad celular, sino que imparten mayor estabilidad y/o mayor potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH₃, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil ribonucleótidos, sus combinaciones y similares. Los ARNip pueden tener diferentes longitudes (por ejemplo, 10-200 bps) y estructuras (por ej., horquillas, una o dos hebras, protuberancias, mellas/huecos, apareamientos erróneos) y se procesan en las células para proporcionar el silenciamiento de genes activos. Un ARNip bicatenario (ARNbc) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (voladizos). El voladizo de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra sentido y/o en la hebra antisentido, así como en los extremos 5' y/o 3' de una determinada hebra. Por ejemplo, los ARNip dirigidos a Mcl-1 han demostrado potenciar la actividad de ABT-263, (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)benzenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida) en múltiples líneas celulares tumorales (Tse et. al, *Cancer Research* 2008, 68(9), 3421 y las referencias en ese documento).

Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que contienen dos o más sitios de unión al antígeno. Las proteínas de unión multivalentes se diseñan para que tengan tres o más sitios de unión al antígeno y generalmente son anticuerpos que no son de origen natural. La expresión "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión con dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que contienen dos o más sitios de unión al antígeno. Dichas DVD pueden ser mono-específicas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión DVD que contienen dos polipéptidos DVD de cadena pesada y dos polipéptidos DVD de cadena ligera se denominan DVD Ig. Cada mitad de una DVD Ig comprende un polipéptido DVD de cadena pesada, un polipéptido DVD de cadena ligera, y dos sitios de unión al antígeno. Cada sitio de unión contiene un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR implicadas en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno.

Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocina, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINA® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida,

melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza de nitrógeno, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfán, trofosfamida y similares.

Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor tirosina cinasa específico de células endoteliales (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteasa de matriz-2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteasa de matriz-9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores del receptor tirosina cinasa del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.

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

Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxicloquina y similares.

Los inhibidores de las aurora cinasas incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores específicos de la aurora cinasa A, inhibidores específicos de la aurora cinasa B, inhibidores de la aurora cinasa pan y similares.

Los inhibidores de la proteína Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)-gospol), GENASENSE® (G3139 o oblimersen oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2, IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl) benzenosulfonamida (ABT-263), 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida (ABT-199), GX-070 (obatoclax) y similares.

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

Los inhibidores de CDK incluyen AZD-5438, BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, flavopiridol, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, seliciclib (CYC-202, R-roscovitina), ZK-304709, dinaciclib y similares.

Los inhibidores de la COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA® (etoricoxib), BEXTRA® (valdecoxib), BMS-347070, CELEBREX® (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX® (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX® (rofecoxib) y similares.

Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna anti-EGF, EMD-7200, ERBITUX®(cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib o OSI-774), TP-38, proteína de fusión EGFR, TYKERB® (lapatinib) y similares.

Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), TYKERB® (lapatinib), OMNITARG® (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna anti-HER2), APC-8024 (vacuna anti-HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER/2neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen depsipéptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilánilida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.

Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB® (anticuerpo recombinante humano para HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicol, SNX-2112, STA-9090, VER49009 y similares.

Los inhibidores de los inhibidores de las proteínas de la apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242 y similares.

Los conjugados anticuerpo-fármaco incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75, trastuzumab emtansina y similares.

ES 2 689 679 T3

Los activadores de la vía de los receptores inductores de muerte incluyen TRAIL y anticuerpos u otros agentes dirigidos a TRAIL o los receptores inductores de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145 (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.

- 5 Los inhibidores de la quinesina incluyen inhibidores de Eg5 como AZD4877, ARRY-520, inhibidores de CENPE como GSK-923295A y similares.

Los inhibidores de JAK2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019, INCB018424 y similares.

- 10 Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059 y similares.

Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 competitivos con el ATP, que incluyen PI-103, PP242, PP30, Torin 1 y similares.

- 15 Los antiinflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC® (salsalato), DOLOBID® (diflunisal), MOTRIN® (ibuprofeno), ORUDIS® (ketoprofeno), RELAFEN® (nabumetona), FELDENE® (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE® (naproxeno) y NAPROSYN® (naproxeno), VOLTAREN® (diclofenac), INDOCIN® (indometacina), CLINORIL® (sulindac), TOLECTIN® (tolmetina), LODINE® (etodolac), TORADOL® (ketorolac), DAYPRO® (oxaprozina) y similares.

- 20 Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.

Los antineoplásicos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN® (oxaliplatino), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino picoplatino y similares.

- 25 Los inhibidores de la cinasa tipo polo incluyen BI-2536 y similares.

Los inhibidores de la fosfoinositida-3 cinasa (PI3K) incluyen wortmanina, LY294002, XL-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.

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

- 35 Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (pegaptanib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib o SU-11248), VEGF trap, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474) y similares.

- 40 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorrubicina liposómica), elsamitrucina, epirubicina, glarrubicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalamero, estreptozocina, VALSTAR® (valrubicina), zinostatina y similares.

- 45 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR® (clorhidrato de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxane), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE® o PHARMORUBICIN® (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxicamptotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarbutina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxana, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.

- 50 Los anticuerpos incluyen AVASTIN® (bevacizumab), anticuerpos específicos para CD40, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX® (cetuximab), HUMAX-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos para IGF1R, lintuzumab, PANOREX® (edrecolomab), RENCAREX® (WX G250), RITUXAN® (rituximab), ticilimumab, trastuzumab, anticuerpos anti-CD20 tipos I y II, y similares.

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

- 60

Los deltoideos y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089 o CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, PANRETIN® (alitretinoína), ATRAGEN® (tretinoína liposómica), TARGRETIN® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

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

Los alcaloides vegetales incluyen, pero no exclusivamente, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

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

15 Los ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes potenciadores de la inmunidad. Los interferones comprenden: interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b), interferón gamma-n1, sus combinaciones y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE® (IFN- α), BAM-002 (glutatión oxidado), BEROMUN® (tasonermin), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico), dacarbazina, denileucina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinano, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilán, teceleucina, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (inmunoterápicos, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaóxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleucina), ZADAXIN® (timalfasina), ZENAPAX® (daclizumab), ZEVALIN® (90Y-tiuxetano de ibritumomab) y similares.

25 Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o de las respuestas biológicas, tales como la supervivencia, la multiplicación o la diferenciación de las células de los tejidos para dirigirlos a tener actividad antitumoral e incluyen krestin, lentinán, sizofirán, picibanilo, PF-3512676 (CpG-8954), ubenimex y similares.

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

35 Los análogos de purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptipurina).

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

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

45 Los compuestos de esta invención también se pueden utilizar como radiosensibilizadores que mejoren la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, o no sellada, y similares.

Adicionalmente, los compuestos de esta invención se pueden combinar con otros agentes antineoplásicos como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna contra Ad5CMV-p53), ALTOCOR® o MEVACOR® (lovastatina), AMPLIGEN® (poli I:poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), 50 AREDIA® (ácido pamidróico), arglabin, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), cacquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral-alfa), canvaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleucina), CEPLENE® (diclorhidrato de histamina), CERVARIX® (vacuna contra el virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMYCIN® (hidroxidoxorrubicina); O: vincristina (ONCOVIN®), P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina diftérica fusionada a través de un enlazador His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas diftéricas), dacarbazina, dactinomicina, ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (Loción liposómica T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecan), enzastaurina, EPO906 (epitilona B), 60 GARDASIL® (vacuna recombinante tetravalente del virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna conjugada de gangliósidos), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxycarbamida, ácido ibandronico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), exotoxina de pseudomonas-IL-13, interferón-a, interferón- γ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), Ionafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941),

NEUTREXIN® (glucuronato de trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna contra el melanoma), ONCOVAX® (vacuna de IL-2), ORATHECIN™ (rubitecan), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpos), OVAREX® MAb (anticuerpo monoclonal múrido), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona de ginseng que contienen 20(S)protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (vacuna experimental contra el cáncer), pegaspargasa, PEG Interferón A, fenoxodiol, procarbazona, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreotida), SORIATANE® (acitretina), estaurosporina (*Streptomyces* staurospores), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STn-KLH), thymitaq (diclorhidrato de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral- α), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentán), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénico), VIRULIZIN®, ukrain (derivado de alcaloides de la planta de celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (gadolinio motexafina), XINLAY™ (atrasentan), XYOTAX™ (paclitaxel poliglumex), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zolendróico), zorrubicina y similares.

Muchas proteínas han sido implicadas en las respuestas generales autoinmunitarias e inflamatorias. Concordantemente, puede ser posible combinar los inhibidores selectivos de Bcl-2 de la invención con compuesto capaces de alterar la función de otras proteínas implicadas en las respuestas generales autoinmunitarias e inflamatorias. Los ejemplos de proteínas asociadas a respuesta autoinmunitaria e inflamatoria incluyen C5, CCL1 (1-309), CCL11 (eotaxin), CCL13 (mcp-4), CCL15 (MIP-1d), CCL16 (HCC-4), CCL17 (TARC), CCL18 (PARC), CCL19, CCL2 (mcp-1), CCL20 (MIP-3a), CCL21 (MIP-2), CCL23 (MPIF-1), CCL24 (MPIF-2/eotaxin-2), CCL25 (TECK), CCL26, CCL3 (MIP-1a), CCL4 (MIP-1b), CCL5 (RANTES), CCL7 (mcp-3), CCL8 (mcp-2), CXCL1, CXCL10 (IP-10), CXCL11 (I-TAC / IP-9), CXCL12 (SDF1), CXCL13, CXCL14, CXCL2, CXCL3, CXCL5 (ENA-78 / LIX), CXCL6 (GCP-2), CXCL9, IL13, IL8, CCL13 (mcp-4), CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CX3CR1, IL8RA, XCR1 (CCXCR1), IFNA2, IL10, IL13, IL17C, IL1A, IL1B, IL1F10, IL1F5, IL1F6, IL1F7, IL1F8, IL1F9, IL22, IL5, IL8, IL9, LTA, LTB, MIF, SCYE1 (citocina activadora de monocitos endoteliales), SPP1, TNF, TNFSF5, IFNA2, ABCF1, BCL6, C3, C4A, CEBPB, CRP, ICEBERG, IL1R1, IL1RN, IL8RB, LTB4R, TOLLIP, FADD, IRAK-M, IRAKI, IRAK2, IRAK4, MYD88, NCK2, TNFAIP3, TRADD, TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF4, TRAF5, TRAF6, ACVR1, ACVR1B, ACVR2, ACVR2B, ACVRL1, CD28, CD3E, CD3G, CD3Z, CD69, CD80, CD86, CNR1, CTLA4, CYSLTR1, FCER1A, FCER2, FCGR3A, GPR44, HAVCR2, OPRD1, P2RX7, TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8, TLR9, TLR10, BLR1, CCL1, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11, CCL13, CCL15, CCL16, CCL17, CCL18, CCL19, CCL20, CCL21, CCL22, CCL23, CCL24, CCL25, CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CX3CL1, CX3CR1, CXCL1, CXCL2, CXCL3, CXCL5, CXCL6, CXCL10, CXCL11, CXCL12, CXCL13, CXCR4, GPR2, SCYE1, SDF2, XCL1, XCL2, XCR1, AMH, AMHR2, BMPR1A, BMPR1B, BMPR2, C19orf10 (IL27w), CER1, CSF1, CSF2, CSF3, DKFZp451J0118, FGF2, GF11, IFNA1, IFNB1, IFNG, IGF1, IL1A, IL1B, IL1R1, IL1R2, IL2, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL3, IL4, IL4R, IL5, IL5RA, IL6, IL6R, IL6ST, IL7, IL8, IL8RA, IL8RB, IL9, IL9R, IL10, IL10RA, IL10RB, IL11, IL11RA, IL12A, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL13, IL13RA1, IL13RA2, IL15, IL15RA, IL16, IL17, IL17R, IL18, IL18R1, IL19, IL20, KITLG, LEP, LTA, LTB, LTB4R, LTB4R2, LTBR, MIF, NPPB, PDGFB, TBX21, TDGF1, TGFA, TGFB1, TGFB111, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB1R1, TGFB1R2, TGFB1R3, TH1L, TNF, TNFRSF1A, TNFRSF1B, TNFRSF7, TNFRSF8, TNFRSF9, TNFRSF11A, TNFRSF21, TNFSF4, TNFSF5, TNFSF6, TNFSF11, VEGF, ZFPM2, RNF110 (ZNF144), familia FGF, PLGF, DLL4, NPR-1, moduladores del receptor Fc gamma receptor IIB, moduladores de células anti-plasmacitoides, modificadores de la depuración de inmunocomplejos como ARNasa o DNasa, inhibidores de protooncogenes como, pero no exclusivamente, c-kit y b-raf, moduladores del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 1, moduladores de la dihidroorotato deshidrogenasa, moduladores del receptor de estrógenos, inhibidor de la ADN polimerasa dirigida por ADN, moduladores de CD85gamma y modificadores epigenéticos.

Las combinaciones para tratar enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias pueden incluir compuestos de la invención y fármacos antiinflamatorios no esteroideos, también denominados (AINE), que incluyen fármacos como el ibuprofeno. Otras combinaciones pueden incluir corticoesteroides como prednisolona; los efectos secundarios bien conocidos por el uso de esteroides se pueden reducir o incluso eliminar por disminución gradual de la dosis necesaria de esteroides cuando se trata sujetos en combinación con esta invención.

Los ejemplos no limitantes de agentes terapéuticos que se pueden usar en combinación con los inhibidores selectivos de Bcl-2 de esta invención para tratar el lupus incluyen los siguientes: fármacos antiinflamatorios supresores de citocina (AISC); anticuerpos contra o antagonistas de otras citocinas o factores de crecimiento humanos, por ejemplo, TNF, LT, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17A, IL-17F, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-33, interferones (por ejemplo, alfa, beta, gamma, etc), Tweak, BAFF/BLyS, April, quimiocinas. Los compuestos de la invención también se pueden combinar con anticuerpos contra moléculas de la superficie celular como CD2, CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, CD20, CD22, CD25, CD28, CD30, CD32, CD40, CD45, CD47, CD52, CD54, CD64, CD69, CD72, CD79, CD80 (B7,1), CD86 (B7,2), CD90, CD100, CD200, CTLA, ICOS-1, B7RP, BR3, TACI, BCMA, o sus ligandos incluidos CD154 (gp39 o CD40L).

Los compuestos de la invención también se pueden combinar con otros agentes, como cytoxan, 6-MP, azatioprina sulfasalazina, mesalazina, olsalazina cloroquinina, penicilamina, aurotiomalato (intramuscular y oral), azatioprina, cochicina, corticoesteroides (orales, inhalados e inyección local), moduladores selectivos del receptor de glucocorticoides (MSRG), agonistas del adrenorreceptor beta-2 (salbutamol, terbutalina, salmeterol), xantinas (teofilina, aminofilina), cromoglicato, nedocromil, ketotifeno, ipratropio y oxitropio, ciclosporina, FK506, leflunomida, corticoesteroides como prednisolona, inhibidores de la fosfodiesterasa, agonistas de adenosina, antitrombóticos, inhibidores del complemento, adrenérgicos, agentes que interfieren con la señalización por las citocinas proinflamatorias como TNF- α o IL-1 (por ej., IRAK, NIK, IKK, p38 o inhibidores de la cinasa MAP), inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β , inhibidores de JAK, inhibidores de BTK, inhibidores de SYK, inhibidores de la familia PKC, inhibidores de la enzima convertidora TNF- α (ECTA), inhibidores de la señalización de los linfocitos T como inhibidores de las cinasas, inhibidores de las metaloproteasas, sulfasalazina, 6-mercaptopurinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina receptores de citocina solubles y sus derivados (por ej., receptores de TNF solubles p55 o p75 y sus derivados p75TNFR1gG (Enbrel™ y p55TNFR1gG (Lenercept)), sIL-1RI, sIL-1RII, sIL-6R), citocinas antiinflamatorias (por ej., IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL12, IL-13, IL-17, IL-18, IL-33 y TGF β), ácido fólico, sulfato de hidroxicloroquina, etanercept, infliximab, metilprednisolona, meloxicam, acetato de metilprednisolona, tiomalato sódico de oro, aspirina, acetónido de triamcinolona, napsilato de propoxifeno/apap, folato, diclofenac sódico, clorhidrato de oxicodona, bitartrato de hidrocodona/apap, Diclofenac sódico/misoprostol, fentanilo, anakinra, recombinante humano, clorhidrato de tramadol, cianocobalamina/fa/piridoxina, acetaminofén, alendronato sódico, prednisolona, sulfato de morfina, clorhidrato de lidocaína, sulfato de glucosamina/condroitina, clorhidrato de amitriptilina, sulfadiazina, clorhidrato de olopatadina, misoprostol, omeprazol, IL-1 TRAP, MRA, CTLA4-IG, IL-18 BP, anti-IL-18, Anti-IL15, BIRB-796, SCIO-469, VX-702, AMG-548, VX-740, Roflumilast, IC-485, CDC-801, Mesopram. Las combinaciones pueden incluir adicionalmente leflunomida, ciclosporina y agonistas de S1P.

Los ejemplos de agentes terapéuticos para el LES (Lupus) y la nefritis lúpica, con los cuales se pueden combinar los compuestos de la invención incluyen los siguientes: AINE, por ejemplo, diclofenac, naproxeno, ibuprofeno, piroxicam, indometacina; inhibidores de COX2, por ejemplo, Celecoxib, rofecoxib, valdecoxib; antipalúdicos, por ejemplo, hidroxicloroquina; esteroides, por ejemplo, prednisona, prednisolona, budenosida, dexametasona; citotóxicos, por ejemplo, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato mofetilo, metotrexato; inhibidores de PDE4 o inhibidores de la síntesis de purinas, por ejemplo Cellcept. Las proteínas de unión incorporadas en los métodos de la invención, también se pueden combinar con agentes como sulfasalazina, ácido 5-aminosalicílico, olsalazina, Imuran y agentes que interfieren con la síntesis, la producción o la acción de citocinas proinflamatorias como IL-1, por ejemplo, inhibidores de la caspasas como los inhibidores de la enzima convertidora de IL-1 β y IL-1ra. La invención también se puede utilizar con inhibidores de la señalización de los linfocitos T, por ejemplo, inhibidores de las tirosina cinasas; o moléculas dirigidas a moléculas de activación de linfocitos T, por ejemplo, anticuerpos de la familia CTLA-4-IgG o anti-B7, como B7RP, anticuerpos de la familia anti-PD-1. La invención se puede combinar con IL-11 o anticuerpos anti-citocinas, por ejemplo, fonotolizumab (anticuerpo anti-IFNg), o anticuerpos anti-interferón alfa o anti-receptores contra el receptor, por ejemplo, anticuerpo anti-receptor de IL-6 (incluido gp130) y anticuerpos contra moléculas de superficie de linfocitos B. La invención también se puede utilizar con inhibidores de HMGB1, HDGF. La invención también se puede utilizar con inhibidores de los receptores toll 1, 2, 3, 4, 7 y 9. La invención también se puede utilizar con inhibidores de los marcadores de las células dendríticas BDCA-1, 2 y 3, DEC205, CD11c, Bst2 (PDCA-1), Langerin, y SiglecH. La invención también se puede utilizar con agente que promueven la función reguladora de los linfocitos T. La invención también se puede utilizar con LJP 394 (abetimus), agentes que inhiben el complemento, por ejemplo, anti-C5, anti-C5a, agotan o inactivan los linfocitos B, por ejemplo, Rituximab (anticuerpo anti-CD20), linfoestat-B (anticuerpo anti-BlyS), anti-CD22, antagonistas de TNF, por ejemplo, anticuerpos anti-TNF, Adalimumab (publicación PCT N° WO 97/29131; HUMIRA), CA2 (REMICADE), CDP 571, constructos TNFR-Ig, (p75TNFR1gG (ENBREL) y p55TNFR1gG (LENERCEPT)) e inhibidores de otros integrantes de la familia bcl-2 como Bcl-x_L, Mcl-1, A-1, etc.

Los ejemplos de agentes terapéuticos utilizados para tratar el síndrome de Sjögren, que se pueden combinar con los inhibidores selectivos de Bcl-2 de la invención incluyen, pero no exclusivamente, lágrimas artificiales, ciclosporina, cevimeлина, pilocarpina, AINE, corticoesteroides, inmunosupresores, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) como metotrexato e hidroxicloroquina.

Métodos de tratamiento

Una realización de la invención se refiere a compuestos de la invención para utilizar en métodos de tratamiento del cáncer en un mamífero que comprenden administrarle una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención.

Aún otra realización se refiere a compuestos de la invención para utilizar en métodos de tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en un mamífero que comprenden administrarle una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención.

Aún otra realización se refiere a compuestos de la invención para utilizar en métodos de tratamiento de una enfermedad en un sujeto durante la cual se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-2, dichos métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.

5 Aún otra realización se refiere a compuestos de la invención para utilizar en métodos de tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer
10 de bazo en un sujeto, dichos métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.

Aún otra realización se refiere a compuestos de la invención para utilizar en métodos de tratamiento de una enfermedad en un sujeto durante la cual se expresan las proteínas antiapoptóticas Bcl-2, dichos métodos
15 comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Aún otra realización se refiere a compuestos de la invención para utilizar en métodos de tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un sujeto, dichos métodos comprenden administrar al sujeto
20 una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Aún otra realización se refiere a compuestos de la invención para utilizar en métodos de tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la nefritis lúpica o el síndrome de Sjögren en un sujeto, dichos métodos comprenden
30 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.

Aún otra realización se refiere a compuestos de la invención para utilizar en métodos de tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la nefritis lúpica y el síndrome de Sjögren en un sujeto, dichos métodos comprenden
35 administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Se espera que, debido a que los compuestos de esta invención se unen a Bcl-2, tendrán utilidad como ligantes a proteínas antiapoptóticas que tengan una homología estructural cercana con Bcl-2, como, por ejemplo, las proteínas antiapoptóticas Bcl-X_L, Bcl-w, Mcl-1 y Bfl-1/A1.

40 La participación de las proteínas Bcl-2 en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo, y similares se describe en PCT/US2004/036770 de propiedad común, publicada como WO 2005/049593, en PCT/US2004/037911, publicada como WO 2005/049594 y
45 en PCT/US01/29432, publicada como WO02/24636.

La participación de las proteínas Bcl-2 en enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias se describe en Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; y New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418. La participación de las proteínas Bcl-2 en la artritis se da a conocer en PCT/US2008/083478 de propiedad común, publicada como WO 2009/064938. La participación de las proteínas Bcl-2 en métodos para tratar el lupus eritematoso sistémico, la nefritis lúpica y el síndrome de Sjögren se describe en PCT/US2011/061769 de propiedad común, publicada como WO 2012/071374. La participación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo al trasplante de médula ósea se da a conocer en la solicitud de
55 patente de Estados Unidos de propiedad común N° de serie 11/941,196.

La sobreexpresión de las proteínas Bcl-2 se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el desenlace clínico, el avance de la enfermedad, el pronóstico general o una combinación de los mismos, en diversos tipos de cáncer y trastornos del sistema inmunitario. Los tumores malignos incluyen, pero no exclusivamente, tipos de tumores sólidos y hematológicos como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (monocítica mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de linfocitos T aguda, carcinoma basocelular, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer cerebral, cáncer de mama (incluido cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos), carcinoma broncogénico, linfoma de Burkitt, cáncer de cuello de útero, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia
60

linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistoadenocarcinoma, cambios disproliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo para receptores de estrógenos, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, carcinoma gástrico, cáncer testicular de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de las cadenas pesadas, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata no sensible a hormonas, leiomiomas, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluidos carcinoma pulmonar microcítico y no microcítico), linfagioendoteliosarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluidos linfoma difuso de linfocitos B grandes, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin y no hodgkiniano), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, leucemia, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, oligodendroglioma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma periférico de linfocitos T, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluido el cáncer de próstata y sensible hormonas (refractario)), cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma, carcinoma de la glándula sebácea, seminoma, cáncer de piel, carcinoma pulmonar microcítico, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de glándulas sudoríparas, cáncer testicular, (incluido el cáncer testicular de células germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenstrom, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilms y similares.

También se espera que los compuestos de esta invención, inhiban el crecimiento de células que expresan proteínas Bcl-2 derivadas de un cáncer o neoplasia pediátrica incluidos rhabdomyosarcoma embrionario, leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rhabdomyosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma anaplásico pediátrico de células grandes, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoideo/rabdoideo pediátrico atípico del sistema nervioso central, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, tumores pediátricos de la familia de tumores de Ewing tales como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilms anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilms pediátrico con histología favorable, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomas pediátrica derivada de neuroblastoma, neoplasias pediátricas pre-B (como leucemia), psteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rhabdomyosarcoma pediátrico y neoplasias pediátricas de linfocitos T como linfoma y cáncer de piel, y similares.

Los trastornos autoinmunitarios incluyen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias y trombocitopenia, enfermedad inmunitaria aguda o crónica asociada a trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, aterosclerosis, artritis (incluidas artrosis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad ampollosa autoinmunitaria, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos parasitarios o infecciosos agudos y crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversa aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, síndrome de dificultad respiratoria adulta (aguda), complejo de demencia asociado al SIDA, cirrosis alcohólica, daño hepático inducido por el alcohol, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjerto, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, degeneración de células del cuerno anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arterioesclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, hipotiroidismo autoinmunitario atrófico, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o lupoides), hipoglucemia autoinmunitaria mediada, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, linfoma de linfocitos B, rechazo de injerto óseo, rechazo de trasplante de médula ósea (BMT), bronquiolitis obliterante, bloqueo de rama, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardíaco, tumores cardíacos, miocardiopatía, respuesta inflamatoria en bypass cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelosas, trastornos cerebelosos, taquicardia auricular caótica o multifocal, trastornos asociados a quimioterapia, clamidia, colestasis, alcoholismo crónico, hepatitis crónica activa, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmunitaria crónica asociada a trasplante de órganos, neumonía eosinofílica crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica con salicilato, inmunodeficiencia común variada (hipogammaglobulinemia variable común), conjuntivitis, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva de Coombs, cor pulmonale, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmunitaria criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados a terapia con citocinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre

hemorrágica del dengue, dermatitis, esclerodermia, afecciones dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada a dermatomiositis/polimiositis, diabetes, enfermedad arteriosclerótica diabética, diabetes mellitus, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía congestiva dilatada, lupus eritematoso discoide,

5 enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos que bloquean la dopamina del SNC, receptores, sensibilidad a los fármacos, eccema, encefalomielititis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelosos, linfocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implantes de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina,

10 fibrosis, enfermedad fibrótica pulmonar, sepsis fúngica, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmunitario (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad del injerto contra el huésped, sepsis gramnegativa, sepsis grampositiva, granulomas debidos a organismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Grave, enfermedad pulmonar asociada a hemosiderosis, leucemia de células pilosas, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de trasplante cardíaco, hemacromatosis, neoplasias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombótica, hemorragia, púrpura Henoch-Schoenlein, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos del movimiento hipercinéticos,

20 reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos del movimiento hipocinéticos, evaluación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrásica, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de intestino irritable, diabetes mellitus dependiente de insulina, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquemia-reperfusión, accidente cerebrovascular isquémico, anemia perniciosa juvenil, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo de trasplante renal, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, enfermedad lineal de IgA, lipidema, rechazo de trasplante de hígado, enfermedad de Lyme, linfedema, enfermedad pulmonar linfocítica infiltrativa, malaria, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna, melanoma

30 maligno, meningitis, meningococcemia, vasculitis microscópica de los riñones, cefalea migrañosa, trastorno mitocondrial multisistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad mixta del tejido conectivo, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencey Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis mialgica/enfermedad de Royal Free, miastenia gravis, vasculitis microscópica de los riñones, mycobacterium avium intracellulare, mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodisplásico, infarto de miocardio, trastornos de isquemia miocárdica, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofias musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos arteriales oclusivos, rechazo de trasplante de órganos, orquitis/epididimitis, procedimientos de reversión de orquitis/vasectomía, organomegalia, osteoartritis, osteoporosis, insuficiencia

40 ovárica, rechazo de trasplante de páncreas, enfermedades parasitarias, rechazo de trasplante paratiroideo, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveítis facogénica, neumonía por Pneumocystis carinii, neumonía, Síndrome de POEMS (síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos), síndrome post perfusión, síndrome post bomba, síndrome de cardiectomía post IM, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis tipo 1, psoriasis tipo 2, artropatía psoriásica, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial post inflamatoria, fibrosis por radiación, radioterapia, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia regular de QRS estrecho, enfermedad de Reiter, enfermedad renal NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, miocardiopatía restrictiva, enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy, síndrome de sepsis, choque séptico, artropatías seronegativas,

55 shock, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjögren, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambios de piel, rechazo de trasplante de intestino delgado, autoinmunidad de los espermatozoides, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, espondiloartropatía, deficiencia esporádica poliglandular tipo I, deficiencia esporádica poliglandular tipo II, enfermedad de Still, miositis estreptocócica, accidente cerebrovascular, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmía simpática, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide sistémica de inicio juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada al lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, linfocitos T o FAB ALL, enfermedad de Takayasu/arteritis, telangiectasia, enfermedades mediadas tipo Th2 y tipo Th1, tromboangitis obliterante,

trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de shock tóxico, trasplantes, traumatismo/hemorragia, hepatitis autoinmunitaria tipo 2 (hepatitis por anticuerpos anti-LKM), resistencia a la insulina tipo B con acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad tipo III, hipersensibilidad tipo IV, artropatía colítica ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, urosepsis, urticaria, uveítis, enfermedades cardíacas valvulares, varices, vasculitis, enfermedad pulmonar vasculítica difusa, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, vitiligo asociado a enfermedad hepática aguda, infecciones virales y fúngicas, encefalitis vital/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a virus, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjertos de cualquier órgano o tejido, artropatía asociada a yersinia y salmonella, y similares.

10 Ejemplos

Parte experimental

Las abreviaturas siguientes tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipeiridina; AD-mix-β significa una mezcla de (DHQD)₂PHAL, K₃Fe(CN)₆, K₂CO₃ y K₂SO₄; 9-BBN significa 9-borabicyclo(3.3.1)nonano; Boc significa tert-butoxicarbonilo; (DHQD)₂PHAL significa hidroquinidina 1,4-ftalazinediil dietil éter; DBU significa 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N,N-dimetilaminopiridina; DMF significa N,N-dimetilformamida; dmpe significa 1,2-bis(dimetilfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)-butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC·HCl significa clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxicarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH₃ significa cianoborohidruro de trimetilamonio metilpoliestireno macroporoso; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh₃ significa trifenilfosfina.

Los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante procesos químicos sintéticos, ejemplos de los cuales se muestran en este documento. Los esquemas de ejemplo de la descripción más útil y comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención se dan a conocer en la solicitud de patente de Estados Unidos de propiedad común N° de serie 12/951344. Se pretende que se entienda que el orden de los pasos en los procesos se puede variar, que los reactivos, los solventes y las condiciones de reacción mencionados específicamente pueden ser sustituidos y que los restos vulnerables se pueden proteger y desproteger, según sea necesario.

Será evidente para los expertos en el área que son obvias otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de los compuestos de la invención descritos en este documento y que se pueden preparar utilizando equivalentes adecuados sin apartarse del alcance de la invención ni de las realizaciones dadas a conocer en este documento. Habiendo descrito la presente invención en detalle, la misma se entenderá más claramente por referencia a los ejemplos siguientes, que se incluyen únicamente con fines ilustrativos y no están destinados a limitar la invención.

Los ejemplos siguientes se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y comprensible de procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Cada compuesto y producto intermedio ejemplificado se denominó usando ACD/ChemSketch Build 59026 (3 de septiembre de 2012), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), o ChemDraw® Ver. 9.0.7 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Los ejemplos que no están comprendidos por el alcance de las reivindicaciones adjuntas se proporcionan únicamente como referencia.

Ejemplo 1

50 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 1A

55 4,4-dimetil-2-(trifluorometilsulfonilo)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

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

Ejemplo 1B

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

5 Se calentaron el ejemplo 1A (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 mL) a 70 °C durante 24 horas. La mezcla se concentró. Se le agregó éter (4 × 200 mL) y la mezcla se filtró. La solución etérea combinada se concentró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 1C

10 2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

15 A una mezcla de LiBH₄ (13 g), ejemplo 1B (53,8 g) y éter (400 mL), se le agregó lentamente metanol (25 mL) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se detuvo con HCl acuoso 1 N enfriando con hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 × 100 mL). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 0-30% de acetato de etilo/hexanos.

Ejemplo 1D

20 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo

25 Se agregó cloruro de mesilo (7,5 mL) mediante una jeringa al ejemplo 1C (29,3 g) y trietilamina (30 mL) en CH₂Cl₂ (500 mL) a 0 °C, y la mezcla se agitó durante 1 minuto. Se le agregó N-t-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 10-20% de acetato de etilo/hexanos.

Ejemplo 1E

30 1-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

35 Se agitó el ejemplo 1D (1 g) en diclorometano (10 mL), ácido trifluoroacético (10 mL) y trietilsilano (1 mL) durante 1 hora. La mezcla se concentró, se tomó en una mezcla de diclorometano (100 mL) y solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (20 mL) y se agitó durante 10 minutos. Se separaron las capas, y la capa orgánica se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 1F

40 5-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

45 A una mezcla de 5-bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridina (15,4 g) en tetrahidrofurano (250 mL) se le agregó hexametildisilazida de litio 1 M en tetrahidrofurano (86 mL), y después de 10 minutos, se le agregó TIPS-Cl (triisopropilclorosilano) (18,2 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se diluyó con éter y la solución resultante se lavó dos veces con agua. Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 10% de acetato de etilo/hexanos.

Ejemplo 1G

50 1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ol

55 A una mezcla del ejemplo 1F (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 mL) a -78 °C se le agregó BuLi 2,5 M en hexanos (30,3 mL). Después de 2 minutos, se le agregó trimetilborato (11,5 mL) y se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente en el transcurso de 1 hora. La reacción se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se concentraron. El producto crudo se tomó en tetrahidrofurano (200 mL) a 0 °C, se le agregó NaOH acuoso 1 M (69 mL) seguido de H₂O₂ acuoso al 30% (8,43 mL), y la solución se agitó durante 1 hora. Se le agregó Na₂S₂O₃ (10 g), y el pH se ajustó a 4-5 con HCl concentrado y NaH₂PO₄ sólido. La solución se extrajo dos veces con acetato de etilo, y los extractos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 5-25% de acetato de etilo/hexanos.

60

Ejemplo 1H

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

Se agitó una mezcla del ejemplo 1G (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y K_3PO_4 (9,32 g) en diglima (40 mL) a 115 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (600 mL), se lavó dos veces con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 2-50% de acetato de etilo/hexanos.

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

10 Se agitó una mezcla del ejemplo 1H (1,55 g), el ejemplo 1E (2,42 g) y HK_2PO_4 (1,42 g) en dimetilsulfóxido (20 mL) a 135 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (400 mL), se lavó tres veces con NaOH acuoso 1 M y solución saturada de cloruro de sodio, y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 10-50% de acetato de etilo/hexanos.

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

20 Se agitó el ejemplo 1I (200 mg) en dioxano (10 mL) y NaOH acuoso 1 M (6 mL) a 50 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió, se agregó a solución de NaH_2PO_4 , y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se concentraron para producir el compuesto del título.

25 Ejemplo 1K
4-Metilbencenosulfonato de (S)-(1,4-dioxan-2-il)metilo
A 2-cloroetanol (9,1 mL) en tolueno (17 mL) se le agregó $Et_2O \cdot BF_3$ (0,30 mL), y se usó un baño de agua caliente para calentar la mezcla hasta 38 °C. Se le agregó gota a gota S-(+)-epiclorhidrina (3,4 mL), manteniendo la temperatura <45 °C. La reacción se agitó a ~ 35 °C durante 20 minutos, se enfrió hasta 15 °C, y se le agregó gota a gota NaOH al 20% (21 mL), manteniendo la temperatura <18 °C. Luego se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente por 1 hora. Se le agregó agua (10 mL), se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo con tolueno, las capas toluénicas combinadas se lavaron con agua y la capa orgánica se concentró hasta obtener un aceite. Se calentó NaOH (acuoso al 20% (en peso), 50 g) hasta 90 °C, después se le agregó el aceite anterior, la mezcla se calentó durante 1 hora y se enfrió hasta temperatura ambiente. Después se le agregó diclorometano (12 mL), seguido de cloruro de p-toluenosulfonilo (8,0 g). La reacción bifásica se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se le agregó agua (10 mL), y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (10 mL). Las capas de diclorometano combinadas se lavaron con agua/solución saturada de cloruro de sodio 1/1 y se secaron en Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración, el material crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con heptanos/acetato de etilo 65/35 para producir el compuesto del título.

Ejemplo 1L
45 (R)-2-(azidometil)-1,4-dioxano
Se disolvió el ejemplo 1K (2,5 g) en N,N-dimetilformamida (12 mL), después se le agregó azida de sodio (1,0 g) y la reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. Después la reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración, el material crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con heptanos/acetato de etilo 3/1 para producir el compuesto del título.

55 Ejemplo 1M
(R)-(1,4-dioxan-2-il)metanamina
Se disolvió el ejemplo 1L (916 mg) en tetrahidrofurano (20 mL) y agua (5 mL). Después se le agregó trimetilfosfina (6,4 mL, 1,0 M en tetrahidrofurano) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después se le agregó LiOH acuoso 2 N (6 mL), y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con solución saturada de cloruro de sodio y después se secó en Na_2SO_4 . Después de la filtración y la concentración, el producto se usó en el paso siguiente sin purificación.

Ejemplo 1N

(R)-4-((1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5 Se disolvió el ejemplo 1M (160 mg) en tetrahidrofurano (3 mL), después se le agregó 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (164 mg), seguida de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,25 mL), y la mezcla se calentó a 45 °C durante toda la noche. Después la mezcla de reacción se concentró y se le agregó metanol (3 mL), y la mezcla se agitó durante toda la noche. Los sólidos se separaron por filtración, y la torta de filtración se lavó con más metanol para producir el compuesto del título.

10 Ejemplo 1O

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

15 Se agitaron el ejemplo 1N (170 mg), el ejemplo 1J (340 mg), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (150 mg) y 4-dimetilaminopiridina (130 mg) en CH₂Cl₂ (5 mL) durante toda la noche. Después se le agregó N,N-dimetiletano-1,2-diamina (0,19 mL) y la mezcla se agitó durante 90 minutos. Se le agregó diclorometano (15 mL) y la mezcla de reacción se lavó con ácido acético al 10%:NaCl al 0,75% en agua (2 x 12 mL). Las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con diclorometano, las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron en Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el material crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con diclorometano/acetato de etilo 3/7. Después el material se trituró a cromatografía en gel de sílice con 1,5-2,5% de CH₃OH en diclorometano. El material se trituró con CH₃CN para producir el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,65 (s, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 25 6,37 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,06 (br m, 4H), 2,74 (br s, 2H), 2,19 (br m, 4H), 2,13 (br m, 2H), 1,94 (br m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,90 (s, 6 H).

Ejemplo 2

30 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[[1(S)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 2A

35 (S)-3-nitro-4-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino) benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con (S)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina en el ejemplo 1N.

40 Ejemplo 2B

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[[1(S)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 2A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,68 (s, 1H), 11,36 (bs, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,34 (dt, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,03 (dt, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,76 (q, 1H), 3,27 (td, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,75 (bs, 2H), 2,25-2,10 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,71-1,53 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,33-1,23 (m, 2H), 1,19 (d, 3H), 0,92 (s, 6H).

50

Ejemplo 3

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[[1(R)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

55

Ejemplo 3A

(R)-3-nitro-4-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil)amino)benzenosulfonamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con (R)-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etanamina en el ejemplo 1N.

Ejemplo 3B

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

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 3A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,68 (s, 1H), 11,36 (bs, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,34 (dt, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,03 (dt, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,76 (q, 1H), 3,27 (td, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,75 (bs, 2H), 2,25-2,10 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,71-1,53 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,33-1,23 (m, 2H), 1,19 (d, 3H), 0,92 (s, 6H).

10 Ejemplo 4

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(5s,8s)-1-oxaspiro[4,5]dec-8-ilmetil]amino)fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15 Ejemplo 4A

1-oxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo

20 Se agregó un porciones t-butóxido de potasio (1,68 g) a una mezcla de 1-oxaspiro[4,5]decan-8-ona (0,96 g) y reactivo TosMIC (isocianuro de p-toluensulfonilmetilo, 1,46 g) en 1,2-dimetoxietano (30 mL) y etanol (0,5 mL) a 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas, y después se calentó a 40 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con éter (600 mL), se lavó dos veces con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 1-20% de acetato de etilo/hexanos para producir el compuesto del título.

25

Ejemplo 4B

1-oxaspiro[4,5]decano-8-ilmetilamina

30 Se agregó LiAlH₄ (9,1 mL, 1 M en tetrahidrofurano) al ejemplo 4A (0,96 g) en tetrahidrofurano (30 mL) a 0 °C. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo con la adición de 2 mL de agua y 10 mL de NaOH acuoso 1 M, y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con éter (100 mL), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título.

35

Ejemplo 4C

4-(((5S,8S)-1-oxaspiro[4,5]decan-8-ilmetil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Se calentaron 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (650 mg), el ejemplo 4B (500 mg) y trietilamina (0,41 mL) en tetrahidrofurano (12 mL) a 50 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 50% de acetato de etilo/hexanos para producir el compuesto del título.

45 Ejemplo 4D

4-(((5R,8R)-1-oxaspiro[4,5]decan-8-ilmetil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se aisló del ejemplo 4C como la fracción que eluyó más tarde.

50 Ejemplo 4E

N-((4-(((5S,8S)-1-oxaspiro[4,5]decan-8-ilmetil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((4'-cloro-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperazin-1-il)benzamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 4C en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,69 (s, 1H), 11,35 (br s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,68 (t, 2H), 3,26 (m, 6H), 3,07 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (s, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,57 (m, 4H), 1,36 (m, 2H), 1,32 (m, 4H), 0,92 (m, 6H).

60

Ejemplo 5

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(5R,8R)-1-oxaspiro[4,5]dec-8-ilmetil]amino)fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 4D en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,35 (br s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,67 (t, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,20 (s, 2H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,09 (m, 2H), 0,92 (m, 6H).

Ejemplo 6

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

Ejemplo 6A

4-(((4-hidroxitetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida. El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con 4-(aminometil)tetrahydro-2H-piran-4-ol en el ejemplo 1N.

Ejemplo 6B

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 6A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,99 (bs, 1H), 3,63 (d, 4H), 3,38 (d, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,75 (bs, 2H), 2,23-2,11 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H), 1,54-1,48 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 7

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 7A

1,4-dioxaspiro[4,5]decano-8-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-oxaspiro[4,5]decan-8-ona con 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona en el ejemplo 4A.

Ejemplo 7B

1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilmetanamina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 4A con el ejemplo 7A en el ejemplo 4B.

Ejemplo 7C

4-((1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilmetil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 7B en el ejemplo 1N.

Ejemplo 7D

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 7C en el ejemplo 1O. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,60 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 7,99 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,38 – 7,48 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,25 (t, 3H), 3,04 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,08 – 2,25 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,69 (t, 5H), 1,34 – 1,52 (m, 4H), 1,25 (d, 2H), 0,85 – 1,00 (m, 6H).

Ejemplo 8

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

5 Ejemplo 8A

4-morfolino-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con morfolina en el ejemplo 1N.

10

Ejemplo 8B

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

15

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 8A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,68 (s, 1H), 11,42 (bs, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,69 (t, 4H), 3,16-3,02 (m, 8H), 2,76 (bs, 2H), 2,28-2,11 (m, 6H), 1,96 (bs, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

20

Ejemplo 9

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

25

Ejemplo 9A

Metanosulfonato de (R)-(1,4-dioxan-2-il)metilo

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo S-(+)-epiclorhidrina con R-(-)-epiclorhidrina en el ejemplo 1K.

Ejemplo 9B

(S)-2-(azidometil)-1,4-dioxano

35

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1K con el ejemplo 9A en el ejemplo 1L.

Ejemplo 9C

40

(S)-(1,4-dioxan-2-il)metanamina

El ejemplo 9B (400 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (15 mL), se enfrió hasta 0 °C, y se le agregó hidruro de litio y aluminio (2,0 mL, 2,0 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 50 minutos, y después a temperatura ambiente durante otros 75 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, después se le agregó agua (0,16 mL) con cuidado, seguida de NaOH acuoso al 20% (0,16 mL), y más agua (0,48 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos, se le agregó MgSO₄ y éter dietílico (20 mL). La mezcla se agitó durante 15 minutos, se filtró a través de tierras de diatomeas y se enjuagó con éter dietílico. La concentración del filtrado dio el compuesto del título que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

50

Ejemplo 9D

(S)-4-([(1,4-dioxan-2-il)metilamino]-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 9C en el ejemplo 1N.

55

Ejemplo 9E

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

60

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 9D en el ejemplo 1O. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,65 (s, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,32 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,77 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,47 (m,

2H), 3,31 (m, 2H), 3,06 (br m, 4H), 2,74 (br s, 2H), 2,19 (br m, 4H), 2,13 (br m, 2H), 1,94 (br m, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,90 (s, 6 H).

Ejemplo 10

5 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 10A

10 4-(((4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con (4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el ejemplo 1N.

Ejemplo 10B

4-(((4-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

20 Se disolvió el ejemplo 10A (648 mg) en N,N-dimetilformamida (9 mL), y se le agregó trifluorometanosulfonato de tert-butildimetilsililo (546 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se eliminó el solvente al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida en columna en gel de sílice usando 50-70% de acetato de etilo en heptanos.

Ejemplo 10C

2-((1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-(((4-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-((4'-cloro-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperazin-1-il)benzamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 10B en el ejemplo 1O.

Ejemplo 10D

35 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

40 Se disolvió el ejemplo 10C (488 mg) en tetrahidrofurano (3 mL). Se le agregó cloruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 1,45 mL), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se detuvo con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se diluyó con acetato de etilo. Se separaron las fases, y la fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y después se secó en sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración, el material crudo se purificó mediante cromatografía rápida en columna en gel de sílice usando acetato de etilo, aumentando a 5-10% de metanol en diclorometano. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,69 (s, 1H), 9,08 (t, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,56-7,52 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,72 (dd, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,26 (t, 1H), 3,68-3,58 (m, 4H), 3,56 (d, 2H), 3,10 (bs, 4H), 3,05 (m, 2H), 2,77 (bs, 2H), 2,27-2,15 (m, 6H), 1,99 (bs, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,42 (t, 2H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 11

50 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 11A

55 4-(((3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con (3-(aminometil)oxetan-3-il)metanol en el ejemplo 1N.

Ejemplo 11B

4-(((3-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)oxetan-3-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 10A con el ejemplo 11A en el ejemplo 10B.

Ejemplo 11C

5 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-N-((4-(((3-(((tert-butildimetilsilil)oxi)metil)oxetan-3-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-4-(4-(4'-cloro-5,5-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperazin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 11B en el ejemplo 10.

Ejemplo 11D

10 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 10C con el ejemplo 11C en el ejemplo 10D. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,65 (s, 1H), 11,40 (bs, 1H), 8,90 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,34 (t, 1H), 4,37 (s, 4H), 3,77 (d, 2H), 3,69 (d, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,74 (bs, 2H), 2,25-2,11 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 12

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-hidroxi-3-metilbutil]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)benzamida

Ejemplo 12A

4-((3-hidroxi-3-metilbutil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con 4-amino-2-metilbutan-2-ol en el ejemplo 1N.

Ejemplo 12B

35 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-hidroxi-3-metilbutil]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 12A en el ejemplo 10. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 11,37 (bs, 1H), 8,95 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52-7,48 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,06-6,98 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,67 (s, 1H), 3,45 (q, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,75 (bs, 2H), 2,25-2,11 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,74 (t, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,18 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 13

45 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)benzamida

Ejemplo 13A

4-((3-hidroxiadamantan-1-il)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con 3-aminoadamantan-1-ol en el ejemplo 1N.

Ejemplo 13B

55 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-hidroxitriciclo[3.3.1.1^{3,7}]dec-1-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 13A en el ejemplo 10. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 11,45 (bs, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,57-7,47 (m, 3H), 7,41-7,32 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,68 (s, 1H), 3,06 (bs, 4H), 2,75 (bs, 2H), 2,28-2,10 (m, 8H), 1,97-1,88 (m, 8H), 1,72-1,55 (m, 4H), 1,48 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 14

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(1*R*,5*S*,6*S*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 14A

5 Se agregó (1*R*,5*S*,6*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxilato de tert butilo diazoacetato de tert-butilo (135 g, 15% en tolueno) a 2,5-dihidrofurano (100 g) y dímero de acetato de rodio(II) (0,95 g) en diclorometano (250 mL) en el transcurso de 4 horas, y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró, y el producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 1-15% de acetato de etilo/hexanos para dar por separado el producto y su diastereoisómero en una relación 2:1.

Ejemplo 14B

Ácido (1*R*,5*S*,6*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxílico

15 Se agitó el ejemplo 14A (4 g) en diclorometano (20 mL) y TFA (20 mL) durante 2 horas, y se concentró. El material crudo se tomó en diclorometano (200 mL) y solución saturada de Na₂CO₃ (20 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos, y la capa orgánica se separó y se secó en Na₂SO₄. Después de la filtración, la mezcla se concentró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 14C

(1*R*,5*S*,6*R*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-6-carboxamida

25 Se agregó cloruro de oxalilo (2,05 mL) al ejemplo 14B (4 g) en diclorometano (40 mL), la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas y se concentró. El material crudo se tomó en diclorometano (30 mL), se le agregó solución saturada de NH₄OH (3 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregaron diclorometano (30 mL) y solución saturada de Na₂CO₃ (20 mL), la capa orgánica se separó, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título.

Ejemplo 14D

3-nitro-4-[[[(1*R*,5*S*,6*S*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]amino]bencenosulfonamida

35 Se agregó complejo de borano-tetrahidrofurano (2.5 mL, 1 M en tetrahidrofurano) al ejemplo 14C (160 mg) en tetrahidrofurano (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 50 °C. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición lenta de HCl acuoso 1 M, se diluyó con diclorometano (20 mL) y se agregó el mínimo de solución concentrada de NaOH para basificar la solución. A esta mezcla se le agregaron 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (277 mg) y trietilamina (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y el producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 10-100% de acetato de etilo/hexanos para producir el compuesto del título.

Ejemplo 14E

45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(1*R*,5*S*,6*S*)-3-oxabicyclo[3.1.0]hex-6-ilmetil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 14D en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,40 (br s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,74 (d, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,31 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,20 (s, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,05 (m, 1H), 0,92 (m, 6H).

Ejemplo 15

55 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[3-hidroxioxetan-3-il]metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 15A

60 4-(((3-hidroxioxetan-3-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con (3-(aminometil)oxetan-3-ol en el ejemplo 1N.

Ejemplo 15B

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 15A en el ejemplo 10. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,66 (s, 1H), 11,38 (bs, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,34 (dt, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (dt, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,47 (dd, 4H), 3,72 (d, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,75 (bs, 2H), 2,25-2,10 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 16

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

Ejemplo 16A

4-(morfolinoamino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con morfolin-4-amina en el ejemplo 1N.

Ejemplo 16B

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 16A en el ejemplo 10. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 11,43 (bs, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,90-3,52 (m, 4H), 3,07 (bs, 4H), 2,85 (bs, 4H), 2,75 (bs, 2H), 2,26-2,11 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 17

4-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

Ejemplo 17A

4-(((2-nitro-4-sulfamoilfenil)amino)metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con 4-(aminometil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo en el ejemplo 1N.

Ejemplo 17B

4-[[4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil]amino]metil]tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 17A en el ejemplo 10. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 11,41 (bs, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,54 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,79 (dt, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,59 (d, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,75 (bs, 2H), 2,25-2,11 (m, 6H), 2,02 (d, 2H), 1,95 (bs, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 18

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

Ejemplo 18A

4-hidrazinil-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con monohidrato de hidrazina en el ejemplo 1N.

Ejemplo 18B

3-nitro-4-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)hidrazinil)bencenosulfonamida

Se tomó el ejemplo 18A (250 mg) en diclorometano (10 mL) y 1-metilpirrolidinona (5 mL), después se le agregó dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (119 mg), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (479 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se lavó con agua dos veces, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración, el material crudo se recrystalizó de acetato de etilo. El material sólido se lavó con éter dietílico y se secó al vacío para producir el compuesto del título.

Ejemplo 18C

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)hidrazinil]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 18B en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,65 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,51-7,47 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,79 (m, 4H), 3,27 (td, 2H), 3,08 (bs, 4H), 2,77 (bs, 2H), 2,55 (dt, 4H), 2,25-2,11 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 19

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

Ejemplo 19A

oxepan-4-ona

A una solución en agitación de dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (8,5 g) y eterato de trifluoruro bórico (trifluoruro de boro éter dietílico) (15 mL) en diclorometano (400 mL) a -25 °C se le agregó lentamente (trimetilsilil)diazometano (60 mL, 120 mmol, 2,0 M en hexanos) mediante una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -25 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (300 mL) y se extrajo con diclorometano (300 mL). Se separó la capa orgánica, se lavó con NH₄Cl acuoso saturado:NH₄OH acuoso saturado 10:1, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para producir el compuesto del título.

Ejemplo 19B

oxepan-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-oxaspiro[4,5]decan-8-ona con el ejemplo 19A en el ejemplo 4A.

Ejemplo 19C

oxepan-4-ilmetanamina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 4A con el ejemplo 19B en el ejemplo 4B.

Ejemplo 19D

(R)-3-nitro-4-(oxepan-4-ilmetilamino)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 19C en el ejemplo 1N. Se separaron los enantiómeros utilizando un sistema PrepSFC™ de Berger Instruments. Se integró una versión manual del sistema Berger con un muestreador automático Gilson 232 para la inyección de la muestra y un pipeteador Cavro MiniPrep™ diseñado a medida para la recolección de fracciones a presión atmosférica (Olson, J.; Pan, J.; Hochlowski, J.; Searle, P.; Blanchard, D. JALA 2002, 7, 69-74). Las zapatas de recolección diseñadas a medida permitieron la recolección en tubos de 18 x 150 mm y un sistema de lavado de metanol permitió el lavado de las zapatas entre fracciones para maximizar la recuperación y evitar la contaminación cruzada de las fracciones. El sistema se controló utilizando el software SFC ProNTo™ (version 1.5.305.15) y una aplicación Visual Basic

desarrollada por AbbVie para el control del muestreador automático y el colector de fracciones. La presión de salida fue de 100 bar, la temperatura de la estufa fue de 35 °C, y la velocidad de flujo de la fase móvil de 40 mL/minuto. La columna utilizada fue una Chiralpak IA, de 21 x 250 mm, 5 micrómetros. La fase móvil fue CH₃OH al 35% (que contenía 0,3% de dietilamina)/CO₂ supercrítico al 65%. Las muestras se inyectaron como soluciones en 1,9 mL de CH₃OH:DMSO 1:1. El sistema de SFC preparativa se controló utilizando el software SFC ProNT^o™ (versión 1.5.305.15) y software de diseño personalizado para el control del muestreador automático y el colector de fracciones. Las fracciones se recogieron basándose en el umbral de señal UV y se utilizó espectrometría de masas en línea Thermo MSQ para la confirmación de la masa molecular, empleando ionización ESI en modo positivo. Los espectros de masas se adquirieron empleando el software Navigator 4,0 y una interfaz Visual Basic desarrollada por AbbVie para comunicarse con el software que controla la SFC.

Ejemplo 19E

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 19D en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 8,49 - 8,67 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,45 - 7,58 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 6,97 - 7,14 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,44 - 3,76 (m, 4H), 3,00 - 3,13 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,07 - 2,27 (m, 6H), 1,83 - 2,00 (m, 3H), 1,68 - 1,85 (m, 3H), 1,54 - 1,65 (m, 1H), 1,27 - 1,47 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 20

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

Ejemplo 20A

(S)-3-nitro-4-((oxepan-4-ilmetil)amino)benzenosulfonamida

El compuesto del título también se obtuvo como se describe en el ejemplo 19D.

Ejemplo 20B

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 20A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 8,49 - 8,67 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,45 - 7,58 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 6,97 - 7,14 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,44 - 3,76 (m, 4H), 3,00 - 3,13 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,07 - 2,27 (m, 6H), 1,83 - 2,00 (m, 3H), 1,68 - 1,85 (m, 3H), 1,54 - 1,65 (m, 1H), 1,27 - 1,47 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 21

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

Ejemplo 21A

4-(((4-metiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (3513 mg) a ácido trifluorometilacético (30 mL). Se le agregó 4-amino-3-nitrobenzenosulfonamida (800 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se le agregó gota a gota 4-metiltetrahidro-2H-piran-4-carbaldehído (991 mg) disuelto en diclorometano (10 mL). Después de la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió sobre solución saturada de bicarbonato de sodio helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración y la concentración, el material crudo se purificó por recristalización de acetato de etilo.

Ejemplo 21B

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

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 21A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 11,38 (bs, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,75 (bs, 2H), 2,25-2,10 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,31 (d, 2H), 1,06 (s, 3H), 0,92 (s, 6H).

10 Ejemplo 22

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

15 Ejemplo 22A

3-nitro-4-(((tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil)amino)bencenosulfonamida El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con clorhidrato de tetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metanamina en el ejemplo 1N.

20 Ejemplo 22B

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

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 22A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,68 (s, 1H), 11,37 (bs, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,55-7,47 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,28 (t, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,75 (bs, 2H), 2,58 (m, 4H), 2,25-2,11 (m, 6H), 2,02 (dd, 2H), 1,95 (bs, 2H), 1,70 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,36-1,28 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

30

Ejemplo 23

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

35

Ejemplo 23A

3-nitro-4-((oxetan-3-ilmetil)amino)bencenosulfonamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con oxetan-3-ilmetanamina en el ejemplo 1N.

Ejemplo 23B

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

45

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 23A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 11,39 (bs, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,66 (dd, 2H), 4,36 (t, 2H), 4,01 (bs, 1H), 3,71 (t, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,75 (bs, 2H), 2,26-2,10 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 24

55 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-(((2R,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 24A

60 (R)-((2-(aliloxi)propoxi)metil)benceno

Se disolvieron (R)-1-(benciloxi)propan-2-ol (5 g) y bromuro de alilo (3,5 mL) en tetrahidrofurano (45 mL). La mezcla se enfrió hasta 5 °C, y se le agregó NaH al 95% (1,1 g) en cuatro porciones en el transcurso de 10 minutos. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó bajo un tubo de secado durante toda la noche.

La reacción se diluyó con agua y se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄. La filtración y la concentración del filtrado produjeron el compuesto del título que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

5 Ejemplo 24B
2-(((R)-1-(benciloxi)propan-2-iloxi)metil)oxirano

10 Se disolvió el ejemplo 24A (6,2 g) en diclorometano (200 mL), se enfrió hasta 0 °C, y se le agregó ácido m-cloroperóxibenzóico (13,5 g). La mezcla de reacción se agitó en frío durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se le agregó Na₂SO₃ acuoso (10%, 100 mL), la mezcla se agitó durante 5 minutos, y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado (2 × 150 mL) y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar en Na₂SO₄, filtrar y concentrar, el material crudo se disolvió en éter dietílico, después se lavó con Na₂S₂O₃ al 10%, 3 veces con NaHCO₃ saturado, y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar en Na₂SO₄, la filtración y la concentración dieron un aceite crudo. El material crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con heptanos/acetato de etilo 85/15 para producir el compuesto del título.

20 Ejemplo 24C
(S)-2-(((R)-1-(benciloxi)propan-2-iloxi)metil)oxirano

25 Se agregó complejo de R,R-(salen)Co(II) (56 mg) al ejemplo 24B puro (4,0 g), y después se le agregó tetrahidrofurano (180 µL) seguido de ácido acético (20,7 µL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se le agregó agua (180 µL) y se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente durante toda la noche en un matraz abierto de 25 mL. La reacción se sometió después directamente a cromatografía en gel de sílice con heptanos/acetato de etilo 85/15 para producir el compuesto del título.

30 Ejemplo 24D
(R)-2-((S)-oxiran-2-ilmetoxi)propan-1-ol

35 Se disolvió el ejemplo 24C (2,3 g) en acetato de etilo (65 mL), se le agregó Pd(OH)₂ sobre carbón (20% de Pd en peso seco/50% de agua general, 100 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 2 horas. Luego de la filtración a través de tierras de diatomeas y de la concentración, la reacción incompleta se volvió a llevar a cabo, esta vez usando tetrahidrofurano en lugar de acetato de etilo. El material crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con heptanos/acetato de etilo 35/65 para producir el compuesto del título.

40 Ejemplo 24E
((2R,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metanol

45 Se disolvió el ejemplo 24D (800 mg) en diclorometano (45 mL), se le agregó ácido (1S)-(+)-canforsulfónico (415 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se le agregó NaHCO₃ saturado, se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el material crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con heptanos/acetato de etilo 35/65 para producir el compuesto del título.

50 Ejemplo 24F
Metanosulfonato de ((2S,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metilo

55 Se disolvieron el ejemplo 24E (400 mg) y trietilamina (0,58 mL) en diclorometano (12 mL). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se le agregó gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,28 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se le agregó NaHCO₃ saturado (10 mL) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 × 7 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄. La filtración y la concentración del filtrado dieron el compuesto del título que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

60 Ejemplo 24G
(2R,5R)-2-(azidometil)-5-metil-1,4-dioxano

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1K con el ejemplo 24F en el ejemplo 1L.

Ejemplo 24H

((2R,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metanamina

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 9B con el ejemplo 24G en el ejemplo 9C.

Ejemplo 24I

10 4-(((2R,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 24H en el ejemplo 1N.

Ejemplo 24J

15 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((2R,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 24I en el ejemplo 1O. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,65 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,86, 3,78, 3,70, 3,67 (all m, 5H), 3,54, 3,49 (both m, 3H), 3,08 (br m, 4H), 2,76 (br s, 2H), 2,20 (br m, 4H), 2,13 (br m, 2H), 1,94 (br m, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,09 (d, 3H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 25

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([6-hidroxi-1,4-dioxepan-6-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 25A

1,4-dioxepan-6-ona

35 A una solución enfriada (0 °C) de etano-1,2-diol (12,9 g) y 2-diazoacetato de etilo (47,5 g) en diclorometano (400 mL) se le agregó gota a gota BF₃Et₂O (0,3 mL). Se observó desprendimiento de gas luego de la adición. Se permitió que la temperatura se elevara hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 24 horas. Después la mezcla se concentró al vacío y el residuo se usó directamente en la reacción siguiente sin purificación adicional. A una solución de 2,2'-(etano-1,2-diilbis(oxi))diacetato de dietilo (52,75 g) en DMF se le agregó tert-butoxilitio (36 g). La mezcla se agitó a 90 °C durante toda la noche. La mezcla se vertió sobre HCl acuoso al 10% (200 mL) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron tres veces con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secaron en Na₂SO₄. La filtración y la concentración dieron el producto crudo que se usó en la reacción siguiente sin purificación adicional. Se agitó a reflujo una mezcla de 6-oxo-1,4-dioxepan-5-carboxilato de etilo (16,2 g) en HCl acuoso al 10% (100 mL) durante 4 horas. La mezcla se enfrió y se extrajo tres veces con éter etílico. Los extractos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron en Na₂SO₄. Después de la filtración, la concentración produjo el compuesto del título.

Ejemplo 25B

6-(nitrometil)-1,4-dioxepan-6-ol

50 A una solución de etóxido de sodio (14 g, 21% en peso) en etanol (20 mL) se le agregó una solución del ejemplo 25A (3,2 g) y nitrometano (3,75 g). La mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso (200 mL). La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron con MgSO₄. Después de la filtración y la concentración, el material crudo se purificó en un sistema Analogix con una columna de 600 g, eluyendo con 0-40% de acetato de etilo en hexanos para producir el compuesto del título.

Ejemplo 25C

60 6-(aminometil)-1,4-dioxepan-6-ol

A una solución del ejemplo 25B (1,2 g) en etanol (60 mL) se le agregó Pd/C (10%, 120 mg). La mezcla se agitó bajo un globo de hidrógeno durante toda la noche. La mezcla se filtró y se concentró para producir el producto crudo que se usó directamente en la reacción siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 25D

4-(((6-hidroxi-1,4-dioxepan-6-il)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 25C en el ejemplo 1N.

Ejemplo 25E

10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[6-hidroxi-1,4-dioxepan-6-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 25D en el ejemplo 1O. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 8,64 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,45 - 7,57 (m, 3H), 7,33 (t, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,97 - 7,07 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,46 - 5,58 (m, 1H), 3,58 - 3,83 (m, 9 H), 3,34 - 3,46 (m, 3H), 2,99 - 3,16 (m, 5H), 2,67 - 2,83 (m, 2H), 2,08 - 2,31 (m, 7H), 1,86 - 1,98 (m, 2H), 1,32 - 1,44 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 26

20

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

Ejemplo 26A

25

4-(((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con 1-(aminometil)-4,4-difluorociclohexanol en el ejemplo 1N.

30

Ejemplo 26B

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

35

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 26A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,73 (s, 1H), 11,40 (bs, 1H), 8,73 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,62-7,53 (m, 3H), 7,40 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,12 (s, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 3,13 (bs, 4H), 2,81 (bs, 2H), 2,30-2,18 (m, 6H), 2,15-1,90 (m, 6H), 1,81 (d, 2H), 1,66 (td, 2H), 1,44 (t, 2H), 0,98 (s, 6H).

40

Ejemplo 27

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

45

Ejemplo 27A

4-(((4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con (4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en el ejemplo 1N.

50

Ejemplo 27B

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

55

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 27A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,69 (s, 1H), 11,36 (bs, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,42 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,56-7,48 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,56 (td, 2H), 3,47 (d, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,07 (bs, 4H), 2,76 (bs, 2H), 2,20 (bs, 4H), 2,14 (t, 2H), 1,95 (bs, 2H), 1,75 (d, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

60

Ejemplo 28

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

Ejemplo 28A

5 4-(((3,3-difluorociclobutil)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con clorhidrato de (3,3-difluorociclobutil)metanamina en el ejemplo 1N.

10 Ejemplo 28B

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

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 28A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 11,41 (bs, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,53 (t, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,74 (bs, 2H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 7H), 1,95 (bs, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 29

25 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[[1-(trifluorometil)sulfonil]piperidin-4-il]metil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 29A

30 3-nitro-4-(((1-((trifluorometil)sulfonil)piperidin-4-il)metil)amino)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con (1-((trifluorometil)sulfonil)piperidin-4-il)metanamina en el ejemplo 1N.

Ejemplo 29B

35 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[[1-(trifluorometil)sulfonil]piperidin-4-il]metil)amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 29A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 11,39 (bs, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,82 (d, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,17 (t, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,75 (bs, 2H), 2,25-2,11 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,86 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

45 Ejemplo 30

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

50 Ejemplo 30A

4-(((1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con (1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metanamina en el ejemplo 1N.

Ejemplo 30B

60 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 30A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 11,40 (bs, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,56 (d, 2H), 3,34

(t, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,83 (s, 3H), 2,75 (bs, 2H), 2,67 (td, 2H), 2,25-2,10 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,81 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 31

5 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((2R,4R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 31A

10 (2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-4H-piran-4-ona

15 Se agregaron 2,6-dimetil-4H-piran-4-ona (14 g) y tetrahidrofurano (140 mL) a 10% de Pd/C, seco (2,8 g) en un frasco resistente a la presión de acero inoxidable de 250 mL y la mezcla se agitó durante 2 horas a 50 psi. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 5-50% de acetato de etilo/hexanos para producir el compuesto del título.

Ejemplo 31B

20 *rac*-(2R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 1-oxaspiro[4,5]decan-8-ona con el ejemplo 31A en el ejemplo 4A.

Ejemplo 31C

25 4-(((2R,4R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30 Se agregó LiAlH₄ (14,4 mL, 1 M en tetrahidrofurano) al ejemplo 31B (2 g) en tetrahidrofurano (40 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se detuvo mediante adición de solución saturada de tartrato de sodio y potasio (5 mL), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución se separó por decantación de las sales y se concentró. El material crudo se tomó en tetrahidrofurano (50 mL) y se le agregaron trietilamina (2,0 mL) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (3,16 g). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó dos veces con solución de NaH₂PO₄ y solución saturada de cloruro de sodio, y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 10-50% de acetato de etilo/hexanos para producir por separado el compuesto del título y su diastereoisómero.

Ejemplo 31D

40 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((2R,4R,6S)-2,6-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 31C en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 11,40 (br s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,19 (s, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,09 (s, 6H), 0,92 (m, 6H), 0,84 (m, 4H).

Ejemplo 32

50 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-(((1-oxidotetrahidro-2H-tiopiran-4-il]metil)amino)fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

55 Se disolvió el ejemplo 22B (450 mg) en diclorometano (8 mL) y se le agregó ácido 3-cloroperoxibenzoico (76%, 88 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante tres días. El material crudo se purificó mediante cromatografía rápida en columna en gel de sílice usando 10-20% de metanol en diclorometano. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 11,41 (bs, 1H), 8,68-8,56 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,25 (m, 2H), 3,06 (bs, 4H), 2,86 (d, 2H), 2,73 (bs, 2H), 2,66-2,53 (m, 2H), 2,25-2,00 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 33

60 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((4S)-2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 33A

(S)-4-(((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con clorhidrato de (2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina racémico en el ejemplo 1N, y realizando una purificación quiral como se describe en el ejemplo 19D.

Ejemplo 33B

10 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((4S)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 33A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 11,41 (bs, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,59 (td, 1H), 3,52 (td, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,74 (bs, 2H), 2,28-2,00 (m, 8H), 1,95 (bs, 2H), 1,58 (dd, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,12 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 34

20 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((4R)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 34A

(R)-4-(((2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 El compuesto del título también se preparó como se describe en el ejemplo 33A.

Ejemplo 34B

35 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((4R)-2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 34A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 11,40 (bs, 1H), 8,60-8,52 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,59 (td, 1H), 3,52 (td, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,74 (bs, 2H), 2,28-2,00 (m, 8H), 1,95 (bs, 2H), 1,58 (dd, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,25 (m, 1H), 1,12 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 35

45 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((2S,6R)-6-metil-1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 35A

(R)-1-(tert-butildifenilsililoxi)propan-2-ol

50 Se disolvieron (R)-propano-1,2-diol (5 g) e imidazol (4,5 g) en diclorometano (200 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C, y se le agregó gota a gota una solución de tert-butilclorodifenilsilano (18,1 g) en diclorometano (50 mL). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C bajo un tubo de secado durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de tierras de diatomeas y se concentró. El material crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con heptanos/acetato de etilo 9/1 para producir el compuesto del título.

Ejemplo 35B

(R)-(2-(benciloxi)propoxi)(tert-butil)difenilsilano

60 Se calentaron el ejemplo 35A (16,8 g), bromuro de bencilo (9,5 mL), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (15,0 mL) y yoduro de sodio (0,82 g) a 150 °C bajo N₂ durante 3 días. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se particionó entre acetato de etilo y KHSO₄ 1 M. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y

se secó en Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el material crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con heptanos/acetato de etilo 98,5/1,5 para producir el compuesto del título.

Ejemplo 35C

5

(R)-2-(benciloxi)propan-1-ol

Se disolvió el ejemplo 35B (5,6 g) en tetrahidrofurano (50 mL), se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (15 mL, 1,0 M en tetrahidrofurano/H₂O 95/5) y la reacción se agitó durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el material crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con heptanos/acetato de etilo 3/1 para producir el compuesto del título.

Ejemplo 35D

15 (R)-((1-(aliloxi)propan-2-iloxi)metil)benceno

El compuesto del título se preparó sustituyendo (R)-1-(benciloxi)propan-2-ol con el ejemplo 35C en el ejemplo 24A.

Ejemplo 35E

20

2-(((R)-2-(benciloxi)propoxi)metil)oxirano

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24A con el ejemplo 35D en el ejemplo 24B.

25 Ejemplo 35F

(R)-2-(((R)-2-(benciloxi)propoxi)metil)oxirano

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24B con el ejemplo 35E y el complejo de R,R-(salen)Co(II) con el complejo de S,S-(salen)Co(II) (N° CAS 188264-84-8) en el ejemplo 24C.

Ejemplo 35G

35 (R)-1-((R)-oxiran-2-ilmetoxi)propan-2-ol

Se disolvió el ejemplo 35F (780 mg) en tetrahidrofurano (20 mL), y se le agregó Pd(OH)₂ sobre carbón (20% de Pd en peso seco/50% de agua general, 80 mg). La mezcla de reacción se agitó bajo un globo de hidrógeno durante 3 horas. La filtración a través de tierras de diatomeas y la concentración dieron el compuesto del título que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

40

Ejemplo 35H

((2S,6R)-6-metil-1,4-dioxan-2-il)metanol

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24D con el ejemplo 35G en el ejemplo 24E.

Ejemplo 35I

50 Metanosulfonato de ((2R,6R)-6-metil-1,4-dioxan-2-il)metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24E con el ejemplo 35H en el ejemplo 24F.

Ejemplo 35J

55 (2S,6R)-2-(azidometil)-6-metil-1,4-dioxano

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1K con el ejemplo 35I en el ejemplo 1L.

Ejemplo 35K

60

((2S,6R)-6-metil-1,4-dioxan-2-il)metanamina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 9B con el ejemplo 35J en el ejemplo 9C.

Ejemplo 35L

4-(((2S,6R)-6-metil-1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 35J en el ejemplo 1N.

Ejemplo 35M

10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(((2S,6R)-6-metil-1,4-dioxan-2-il)metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 35L en el ejemplo 1O. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,66 (s, 1H), 11,35 (v br s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,79 (dd, 1H), 3,70 (m, 2H), 3,48 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,21 (t, 1H), 3,06 (br m, 5H), 2,76 (br s, 2H), 2,20 (br m, 4H), 2,14 (br m, 2H), 1,95 (br m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,01 (d, 3H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 36

20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilmetil]amino)fenil}sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 36A

25 (S)-(tetrahidrofuran-3-il)metanol

30 Se enfrió ácido (R)-tetrahidrofuran-3-carboxílico (0,50 g) en tetrahidrofurano (7,5 mL) hasta 0 °C y se le agregó gota a gota complejo de borano tetrahidrofurano (14 mL 1,0 M en tetrahidrofurano), manteniendo la temperatura <6 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se le agregó con cuidado NaOH 5 N (2,3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante unos pocos minutos y se le agregaron agua y éter dietílico. La capa orgánica separada se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y las capas acuosas combinadas se volvieron a extraer con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El material crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con heptanos/acetato de etilo 3/7 para producir el compuesto del título.

35

Ejemplo 36B

Metanosulfonato de (R)-(tetrahidrofuran-3-il)metilo

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24E con el ejemplo 36A en el ejemplo 24F.

Ejemplo 36C

45 (S)-3-(azidometil)tetrahidrofurano

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1K con el ejemplo 36B en el ejemplo 1L.

Ejemplo 36D

50 (S)-(tetrahidrofuran-3-il)metanamina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 9B con el ejemplo 36C en el ejemplo 9C.

Ejemplo 36E

55 (S)-3-nitro-4-((tetrahidrofuran-3-il)metilamino)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 36D en el ejemplo 1N.

60 Ejemplo 36F

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 36E en el ejemplo 1O. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,68 (s, 1H), 11,33 (v br s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,71 (dd, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,08 (br m, 4H), 2,76 (br s, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,20 (br m, 4H), 2,00 (m, 1H), 2,14 (br m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,95 (br m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 37

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-(((2S)-6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 37A

2-(aliloxi)acetato de metilo

Se agregó gota a gota glicolato de metilo (25 g) en el transcurso de 10-15 minutos a una suspensión a 0 °C de NaH (7,7 g, 95%) en DMF (280 mL). Después se le agregó gota a gota glicolato de metilo (25 g) en el transcurso de 10-15 minutos. Se permitió que la reacción alcanzara la temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se volvió a enfriar hasta 0 °C. Se le agregó gota a gota bromuro de alilo (36,7 g) en el transcurso de 10-15 minutos y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl (700 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 × 350 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron en Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el producto crudo se destiló usando un cabezal Vigeraux y vacío = 3,4 mm de Hg para obtener el compuesto del título como una mezcla con DMF. Ésta se disolvió en éter (10 mL), se lavó con agua (2 × 10 mL) y solución saturada de cloruro de sodio, y después se secó en MgSO₄. La filtración y la concentración dieron el compuesto del título.

Ejemplo 37B

1-(aliloxi)-2-metilpropan-2-ol

Se disolvió el ejemplo 37A (12 g) en tetrahidrofurano (200 mL) y se enfrió hasta 0 °C. Se le agregó gota a gota CH₃MgCl (100 mL, 3,0 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó en frío bajo N₂ durante 3,5 horas. Se le agregó lentamente NH₄Cl saturado (60 mL) seguido de la adición de agua y éter dietílico. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó en Na₂SO₄. La filtración y la concentración del filtrado produjeron el compuesto del título que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional.

Ejemplo 37C

((1-(aliloxi)-2-metilpropan-2-iloxi)metil)benzeno

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 35A con el ejemplo 37B en el ejemplo 35B.

Ejemplo 37D

2-((2-(benciloxi)-2-metilpropoxi)metil)oxirano

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24A con el ejemplo 37C en el ejemplo 24B.

Ejemplo 37E

(R)-2-((2-(benciloxi)-2-metilpropoxi)metil)oxirano

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24B con el ejemplo 37D y el complejo de R,R-(salen)Co(II) con el complejo de S,S-(salen)Co(II) (N° CAS 188264-84-8) en el ejemplo 24C.

Ejemplo 37F

(R)-2-metil-1-(oxiran-2-ilmetoxi)propan-2-ol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 35F con el ejemplo 37E en el ejemplo 35G.

Ejemplo 37G

(S)-(6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24D con el ejemplo 37F en el ejemplo 24E.

Ejemplo 37H

5

Metanosulfonato de (R)-(6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24E con el ejemplo 37G en el ejemplo 24F.

10 Ejemplo 37I

(S)-6-(azidometil)-2,2-dimetil-1,4-dioxano

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1K con el ejemplo 37H en el ejemplo 1L.

15

Ejemplo 37J

(S)-(6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metanamina

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 9B con el ejemplo 37I en el ejemplo 9C.

Ejemplo 37K

(S)-4-((6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 37J en el ejemplo 1N.

Ejemplo 37L

30 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((2S)-6,6-dimetil-1,4-dioxan-2-il)metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 37K en el ejemplo 1O. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,66 (s, 1H), 11,33 (v br s, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,08 (br m, 4H), 2,76 (br s, 2H), 2,20 (br m, 4H), 2,14 (br m, 2H), 1,95 (br m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,92 (s, 6 H).

35

Ejemplo 38

40

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

Ejemplo 38A

45

4-(((3-metiloxetan-3-il)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con (3 metiloxetan-3-il)metanamina en el ejemplo 1N.

50 Ejemplo 38B

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

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 38A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,66 (s, 1H), 11,41 (bs, 1H), 8,67 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,45 (d, 2H), 4,31 (d, 2H), 3,57 (td, 2H), 3,07 (bs, 4H), 2,75 (bs, 2H), 2,25-2,11 (m, 6H), 1,95 (bs, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,32 (s, 3H), 0,92 (s, 6H).

60

Ejemplo 39

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-((6-fluoro-1,4-dioxepan-6-il)metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 39A

6-((dibencilamino)metil)-1,4-dioxepan-6-ol

5 A una solución del ejemplo 25C (1,8 g) en diclorometano (30 mL) se le agregó benzaldehído (3,82 g) y ácido acético (0,5 mL) seguido de cianoborohidruro de sodio en resina (2,4 mmol/g, 4,5 g). La mezcla se agitó durante toda la noche. Después la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexano para producir el compuesto del título.

10 Ejemplo 39B

N,N-dibencil-1-(6-fluoro-1,4-dioxepan-6-il)metanamina

15 A una solución del ejemplo 39A (256 mg) en diclorometano (33 mL) se le agregó trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (2 mL, solución 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla se agitó durante toda la noche. Después la mezcla se vertió sobre agua helada y se extrajo tres veces con diclorometano (50 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso, agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secaron en Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, el material crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando acetato de etilo al 20% en heptano para producir el compuesto del título.

20 Ejemplo 39C

(6-fluoro-1,4-dioxepan-6-il)metanamina

25 A una solución del ejemplo 39B (200 mg) en metanol (20 mL) se le agregó Ni Raney (30 mg). La mezcla se agitó bajo 30 psi de hidrógeno durante toda la noche. La filtración y la concentración produjeron el compuesto del título.

30 Ejemplo 39D

4-(((6-fluoro-1,4-dioxepan-6-il)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 39C en el ejemplo 1N.

35 Ejemplo 39E

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[6-fluoro-1,4-dioxepan-6-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 39D en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,70 (s, 1H), 11,60 - 11,67 (m, 1H), 9,48 - 9,71 (m, 1H), 8,52 - 8,70 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,46 - 7,62 (m, 3H), 7,39 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,71 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,25 (s, 1H), 3,49 - 4,03 (m, 9 H), 2,99 - 3,19 (m, 2H), 2,62 - 2,84 (m, 2H), 2,15 - 2,31 (m, 4H), 1,97 - 2,05 (m, 4H), 1,37 - 1,53 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

45 Ejemplo 40

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[6-metoxi-1,4-dioxepan-6-il)metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

50 Ejemplo 40A

N,N-dibencil-1-(6-metoxi-1,4-dioxepan-6-il)metanamina

55 A una solución del ejemplo 39A (300 mg) en tetrahidrofurano (3 mL) y HMPA (hexametilfosforamida, 3 mL) se le agregó NaH (200 mg, al 60% en aceite mineral). La mezcla se agitó durante 30 minutos antes de la adición de CH₃I (0,6 g). Después la mezcla se agitó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se vertió sobre NH₄Cl acuoso y se extrajo tres veces con acetato de etilo (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron tres veces con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secaron en Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, la evaporación del solvente dio el producto crudo que se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 20% en hexano para producir el compuesto del título.

60 Ejemplo 40B

(6-metoxi-1,4-dioxepan-6-il)metanamina

A una solución del ejemplo 40A (200 mg) en metanol (20 mL) se le agregó Ni Raney (50 mg). La mezcla se agitó bajo 30 psi de hidrógeno durante toda la noche. Después de la filtración, la evaporación al vacío del solvente produjo el compuesto del título.

Ejemplo 40C

4-(((6-metoxi-1,4-dioxepan-6-il)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 40B en el ejemplo 1N.

Ejemplo 40D

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[6-metoxi-1,4-dioxepan-6-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 40C en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,68 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,49 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,43 - 7,58 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,87 - 4,09 (m, 3H), 3,61 - 3,81 (m, 5H), 3,38 - 3,51 (m, 2H), 2,99 - 3,15 (m, 4H), 2,70 - 2,90 (m, 2H), 2,08 - 2,33 (m, 5H), 1,90 - 2,01 (m, 3H), 1,39 (t, 2H), 1,17 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 41

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

Ejemplo 41A

trans-3-(hidroximetil)ciclobutanocarbonitrilo

Se agregó catecolborano (7,1 mL) a 3-metilenociclobutanocarbonitrilo (5,6 g) en tetrahidrofurano (25 mL) y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se detuvo mediante adición lenta de etanol (25 mL), y la mezcla se vertió en etanol (75 mL) y tetrahidrofurano (100 mL). Esto se agregó a NaOH acuoso 2 M (150 mL) y se le agregó lentamente H₂O₂ acuoso al 30% (150 mL) en el transcurso de 1 hora. La mezcla se agitó otras 3 horas y se diluyó con acetato de etilo (500 mL). Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó dos veces con NaOH acuoso 1 M y solución saturada de cloruro de sodio, y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 5-100% de acetato de etilo/hexanos para producir por separado el compuesto del título y su diastereoisómero cis.

Ejemplo 41B

Metanosulfonato de trans-3-cianociclobutil)metilo

Se agregó cloruro de mesilo (1,0 mL) al ejemplo 41A (1,35 g) y diisopropiletilamina (2,33 mL) en diclorometano (50 mL) a -20 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en diclorometano (200 mL) y se lavó dos veces con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 10-100% de acetato de etilo/hexanos para producir por separado el compuesto del título.

Ejemplo 41C

4-(((trans-3-cianociclobutil)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se agregó azida de sodio (1,1 g) al ejemplo 41B (5,6 g) en N,N-dimetilformamida (15 mL) y la mezcla se agitó durante 24 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (75 mL) y se extrajo dos veces con éter (100 mL). Se combinaron las capas orgánicas y se concentraron hasta 10 mL. Se agregó tetrahidrofurano (25 mL), y a la mezcla resultante se le agregaron trifenilfosfina (2,2 g) y agua (0,3 mL), y la reacción se agitó durante 24 horas. Se agregaron sulfato de sodio (5 g) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,86 g) y la reacción se agitó durante 2 horas a 40 °C. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 mL). Se separaron las capas, y la capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se concentró. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con 50% de acetato de etilo/hexanos para producir el compuesto del título.

Ejemplo 41D

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

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 41C en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 11,35 (br s, 1H), 8,56 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,78 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,92 (m, 6H), 0,85 (m, 2H).

Ejemplo 42

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

15

Ejemplo 42A

cis-3-(hidroximetil)ciclobutanocarbonitrilo

20

El compuesto del título también se aisló del Ejemplo 41A.

Ejemplo 42B

Metanosulfonato de cis-3-cianociclobutil)metilo

25

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 41A con el ejemplo 42A en el ejemplo 41B.

Ejemplo 42C

4-(((cis-3-cianociclobutil)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

30

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 41B con el ejemplo 42B en el ejemplo 41C.

Ejemplo 42D

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

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 42C en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,35 (br s, 1H), 8,55 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,65 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,20 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,92 (m, 6H), 0,86 (m, 2H).

45

Ejemplo 43

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

50

Ejemplo 43A

4-(((1,1-dioxidotetrahydro-2H-tiopiran-4-il)metil)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con clorhidrato de 4-(aminometil)tetrahydro-2H-tiopiran-1,1-dióxido en el ejemplo 1N.

Ejemplo 43B

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

60

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 43A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ ppm 11,67 (s, 1H), 11,42 (bs, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H),

7,56-7,48 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,37 (t, 2H), 3,17-3,00 (m, 8H), 2,73 (bs, 2H), 2,26-2,03 (m, 9H), 1,95 (bs, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 44

5 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((2S,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 44A

10 (R)-2-(((R)-1-(benciloxi)propan-2-iloxi)metil)oxirano El compuesto del título se preparó sustituyendo el complejo de R,R-(salen)Co(II) (N° CAS 176763-62-5) con el complejo de S,S-(salen)Co(II) (N° CAS 188264-84-8) en el ejemplo 24C.

15 Ejemplo 44B

(R)-2-((R)-oxiran-2-ilmetoxi)propan-1-ol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 35F con el ejemplo 44A en el ejemplo 35G.

20 Ejemplo 44C

((2S,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metanol

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24D con el ejemplo 44B en el ejemplo 24E.

Ejemplo 44D

Metanosulfonato de ((2R,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metilo

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24E con el ejemplo 44C en el ejemplo 24F.

Ejemplo 44E

35 (2S,5R)-2-(azidometil)-5-metil-1,4-dioxano

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1K con el ejemplo 44D en el ejemplo 1L.

Ejemplo 44F

40 ((2S,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metanamina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 9B con el ejemplo 44E en el ejemplo 9C.

45 Ejemplo 44G

4-(((2S,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 44F en el ejemplo 1N.

50 Ejemplo 44H

55 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(((2S,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 44G en el ejemplo 1O. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,57 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,81 (ddd, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,20 (dd, 1H), 3,07 (br m, 4H), 2,76 (br s, 2H), 2,20 (br m, 4H), 2,14 (br m, 2H), 1,95 (br m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,98 (d, 3H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 45

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

Ejemplo 45A

5 (S)-((2-(aliloxi)propoxi)metil)benceno

El compuesto del título se preparó sustituyendo (R)-1-(benciloxi)propan-2-ol con (S)-1-(benciloxi)propan-2-ol en el ejemplo 24A.

10 Ejemplo 45B

(S)-2-((R)-oxiran-2-ilmetoxi)propan-1-ol

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24A con el ejemplo 45A en el ejemplo 24B.

Ejemplo 45C

20 (R)-2-(((S)-1-(benciloxi)propan-2-iloxi)metil)oxirano

El compuesto del título se preparó sustituyendo el complejo de R,R-(salen)Co(II) (Nº CAS 176763-62-5) con el complejo de S,S-(salen)Co(II) (Nº CAS 188264-84-8) y el ejemplo 24B con el ejemplo 45B en el ejemplo 24C.

25 Ejemplo 45D

(S)-2-((S)-oxiran-2-ilmetoxi)propan-1-ol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 35F con el ejemplo 45C en el ejemplo 35G.

30 Ejemplo 45E

((2S,5S)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metanol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24D con el ejemplo 45D en el ejemplo 24E.

35 Ejemplo 45F

Metanosulfonato de ((2R,5S)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metilo

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 24E con el ejemplo 45E en el ejemplo 24F.

Ejemplo 45G

45 (2S,5S)-2-(azidometil)-5-metil-1,4-dioxano

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1K con el ejemplo 45F en el ejemplo 1L.

Ejemplo 45H

50 ((2S,5S)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metanamina

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 9B con el ejemplo 45G en el ejemplo 9C.

Ejemplo 45I

55 4-(((2S,5S)-5-metil-1,4-dioxan-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 45H en el ejemplo 1N.

60 Ejemplo 45J

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 45I en el ejemplo 1O. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,55 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,84, 3,78, 3,70, 3,66 (all m, 5H), 3,54, 3,49 (both m, 3H), 3,08 (br m, 4H), 2,76 (br s, 2H), 2,20 (br m, 4H), 2,14 (br m, 2H), 1,95 (br m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,09 (d, 3H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 46

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

Ejemplo 46A

Éster tert-butílico del ácido (4-carbamoil-tetrahidro-piran-4-ilmetil)-carbámico

Se agitó 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida (1000 mg) en acetonitrilo (30 mL) y 1-metilpirrolidinona (10 mL). Se le agregó N,N-dimetilpiridin-4-amina (77 mg) seguida de dicarbonato de di-tert-butilo (1,45 g). La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente y después se eliminó la porción acetonitrilo del solvente por evaporación a presión reducida. La mezcla se agregó a acetato de etilo y se lavó tres veces con agua. Luego la mezcla se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, se eliminó el solvente y el material se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 46B

Éster tert-butílico del ácido (4-ciano-tetrahidro-piran-4-ilmetil)-carbámico

Se disolvió el ejemplo 46A (1,63 g) en tetrahidrofurano (60 mL) y se le agregó 1-metoxi-N-trietilamoniosulfonil-metanimidato (1,58 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se eliminó el solvente al vacío y el material se tomó en acetato de etilo. La solución se lavó con agua tres veces, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, se eliminó el solvente y el material se utilizó sin purificación adicional.

Ejemplo 46C

Sal 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-carbonitrilo del ácido trifluoroacético

Se disolvió el ejemplo 46B (610 mg) en diclorometano (20 mL). Se le agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,95 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se eliminó el solvente al vacío, el material crudo se tomó en diclorometano y nuevamente se eliminaron los solventes al vacío. Después el material se trituyó con éter dietílico y se secó al vacío.

Ejemplo 46D

4-[[4-ciano-tetrahidro-piran-4-ilmetil]-amino]-3-nitro-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 46C en el ejemplo 1N.

Ejemplo 46E

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 46D en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,66 (s, 1H), 11,37 (bs, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,92 (dd, 2H), 3,83 (d, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,27-2,12 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,74 (td, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 47

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

Ejemplo 47A

Éster tert-butílico del ácido (1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-carbámico

5 Se disolvió (piperidin-4-ilmetil)carbamato de tert-butilo (600 mg) en diclorometano (20 mL). Se le agregó trietilamina (1,17 mL) y se le agregó anhídrido acético (0,26 mL). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante 16 horas y se eliminó el solvente al vacío. El material se continuó usando sin purificación adicional.

Ejemplo 47B

10 Sal 1-(4-(aminometil)piperidin-1-il)etanona del ácido trifluoroacético

15 Se disolvió el ejemplo 47A (718 mg) en diclorometano (20 mL). Se le agregó ácido 2,2,2-trifluoroacético (4,32 mL) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se eliminó el solvente al vacío, el material se tomó en diclorometano y nuevamente se eliminaron los solventes al vacío. Después el material se trituró con éter dietílico y se secó al vacío.

Ejemplo 47C

20 4-[(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-3-nitro-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 47B en el ejemplo 1N.

Ejemplo 47D

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

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 47C en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,35 (bs, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,38 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,98 (t, 1H), 2,75 (s, 2H), 2,48 (t, 1H), 2,24-2,11 (m, 6H), 1,98 (s, 3H), 1,95 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,72 (t, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,22-0,98 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

35 Ejemplo 48

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

40 Ejemplo 48A

2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenil borónico con ácido 2-fluoro-4-clorofenil borónico en el ejemplo 1B.

Ejemplo 48B

2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1B con el ejemplo 48A en el ejemplo 1C.

Ejemplo 48C

2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

55 Se disolvió el ejemplo 48B (500 mg) en diclorometano (19 mL), se le agregó periodinano Dess-Martin (950 mg) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la reacción se concentró y el material crudo se particionó entre éter dietílico y Na₂CO₃ acuoso 2M. La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó en Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El material crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice con heptanos/acetato de etilo 9/1 para dar el compuesto del título.

60

Ejemplo 48D

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

5 Se calentó una mezcla del ejemplo 1H (20,5 g) y piperazina (37,0 g) en dimetilsulfóxido (200 mL) a 110 °C durante 24 horas, y se permitió que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (1 L) y se extrajo tres veces con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron dos veces con agua, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título.

Ejemplo 48E

10 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

15 A una solución del ejemplo 48C (450 mg) y el ejemplo 48D (600 mg) en diclorometano (6 mL) se le agregó triacetoxiborohidruro de sodio (540 mg). La mezcla se agitó durante toda la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado, agua y solución saturada de cloruro de sodio. Después de secar en Na₂SO₄, el material crudo se filtró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con heptanos/acetato de etilo 1/1 para dar el compuesto del título.

Ejemplo 48F

20 Ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1I con el ejemplo 48E en el ejemplo 1J.

Ejemplo 48G

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

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en el ejemplo 1N.

Ejemplo 48H

35 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonyl)benzamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1J con el ejemplo 48F y el ejemplo 1N con el ejemplo 48G en el ejemplo 1O. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (dd, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,10 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,07 (br m, 4H), 2,67 (br s, 2H), 2,17 (br m, 6H), 1,90 (br m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,27 (ddd, 2H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 49

45 4-(4-{{[2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 49A

50 2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenil borónico con ácido 3-fluoro-4-clorofenil borónico en el ejemplo 1B.

Ejemplo 49B

2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1B con el ejemplo 49A en el ejemplo 1C.

Ejemplo 49C

2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 48B con el ejemplo 49B en el ejemplo 48C.

Ejemplo 49D

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 48C con el ejemplo 49C en el ejemplo 48E.

10 Ejemplo 49E

15 Ácido 2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1I con el ejemplo 49D en el ejemplo 1J.

Ejemplo 49F

20 2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-cloro-3-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonyl)benzamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1J con el ejemplo 49E y el ejemplo 1N con el ejemplo 48G en el ejemplo 1O. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,69 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,32 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,07 (br m, 4H), 2,75 (br s, 2H), 2,21 (br m, 4H), 2,14 (br m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,26 (ddd, 2H), 0,92 (s, 6 H).

Ejemplo 50

30 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-([4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 50A

35 4-[(4-etil-tetrahydro-piran-4-ilmetil)-amino]-3-nitro-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con (4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en el ejemplo 1N.

40 Ejemplo 50B

45 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-([4-etiltetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 50A en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,37 (bs, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,68-3,52 (m, 4H), 3,35 (q, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25-2,11 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,55-1,35 (m, 8H), 0,92 (s, 6H), 0,82 (t, 3H).

Ejemplo 51

55 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1,4-dioxepan-6-ilmetil]amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Ejemplo 51A

60 2-(1,4-dioxepan-6-iliden)acetato de tert-butilo

A una solución enfriada (0 °C) de 2-(dietoxifosforil)acetato de tert-butilo (16,9 g) en THF (250 mL) se le agregó en porciones hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 2,7 g) en el transcurso de 20 minutos, y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos. Se le agregó el ejemplo 25A (6,5 g) en THF (10 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora, mientras se permitía que la temperatura se elevara hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió

en agua (200 mL) y se extrajo con éter (2 × 300 mL). Los extractos etéreos combinados se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en heptanos proporcionó el compuesto del título.

5 Ejemplo 51B

2-(1,4-dioxepan-6-il)acetato de tert-butilo

10 Se agregaron el ejemplo 51A (8,4 g) y THF (100 mL) a 5% de Pd/C (húmedo JM N° 9, 1,6 g) en un frasco resistente a la presión de acero inoxidable de 250 mL y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 30 psi. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró.

Ejemplo 51C

15 Ácido 2-(1,4-dioxepan-6-il)acético

Se agitó el ejemplo 51B (8,4 g) en diclorometano (100 mL)/TFA (100 mL) durante 1 hora, y la mezcla se concentró para dar el compuesto del título.

20 Ejemplo 51D

((1,4-dioxepan-6-il)metil)carbamato de bencilo

25 Se agitó una solución del ejemplo 51C (3,88 g), difenilfosforil azida (6,67 g), alcohol bencílico (5,04 mL) y trietilamina (3,4 mL) en tolueno (50 mL) a 90 °C durante 48 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con éter (2 × 200 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice usando 5-20% de acetato de etilo en heptanos proporcionó el compuesto del título.

30 Ejemplo 51E

(1,4-dioxepan-6-il)metanamina

35 Se agregaron el ejemplo 51D (4 g) y etanol (60 mL) a 20% de Pd(OH)₂/C (húmedo, 0,4 g) en un frasco resistente a la presión de acero inoxidable de 250 mL, y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 30 psi y 50 °C. La mezcla se filtró a través de una membrana de nailon y se concentró para dar el compuesto del título.

Ejemplo 51F

40 4-(((1,4-dioxepan-6-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1M con el ejemplo 51E en el ejemplo 1N.

Ejemplo 51G

45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(1,4-dioxepan-6-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1N con el ejemplo 51F en el ejemplo 1O. ¹H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 11,35 (br s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,86 (dd, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,64 (dd, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 2,14 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (m, 6H).

55 Ejemplo 52

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

60 Ejemplo 52A

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenil borónico con ácido 4-ciclopropilfenil borónico en el ejemplo 1B.

Ejemplo 52B

5

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1B con el ejemplo 52A en el ejemplo 1C.

10 Ejemplo 52C

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 48B con el ejemplo 52B en el ejemplo 48C.

15

Ejemplo 52D

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

20

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 48C con el ejemplo 52C en el ejemplo 48E.

Ejemplo 52E

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1I con el ejemplo 52D en el ejemplo 1J.

30 Ejemplo 52F

2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-ciclopropilfenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonyl)benzamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1J con el ejemplo 52E y el ejemplo 1N con el ejemplo 48G en el ejemplo 1O. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,08 (br m, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,20 (br m, 4H), 2,13 (br m, 2H), 1,93 (s, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,61 (dd, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,27 (ddd, 2H), 0,92 (s, 6 H), 0,89 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

40

Ejemplo 53

4-(4-([2-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

45

Ejemplo 53A

2-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenil borónico con ácido 3,4-diclorofenil borónico en el ejemplo 1B.

Ejemplo 53B

55 2-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1B con el ejemplo 53A en el ejemplo 1C.

Ejemplo 53C

60

2-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 48B con el ejemplo 53B en el ejemplo 48C.

Ejemplo 53D

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

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 48C con el ejemplo 53C en el ejemplo 48E.

Ejemplo 53E

10 Ácido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1I con el ejemplo 53D en el ejemplo 1J.

Ejemplo 53F

2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(3,4-diclorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1J con el ejemplo 53E y el ejemplo 1N con el ejemplo 48G en el ejemplo 1O. ¹H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,68 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,29 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,07 (br m, 4H), 2,76 (br s, 2H), 2,21 (br m, 4H), 2,14 (br m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,26 (ddd, 2H), 0,92 (s, 6H).

Ejemplo 54

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

Ejemplo 54A

Éster metílico del ácido 2-(4-difluorometil-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enocarboxílico

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido 4-clorofenil borónico con ácido (4-(difluorometil)fenil)borónico en el ejemplo 1B.

Ejemplo 54B

40 [2-(4-difluorometil-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enil]-metanol

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1B con el ejemplo 54A en el ejemplo 1C.

Ejemplo 54C

45 2-(4-difluorometil-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enocarbaldehído

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 48B con el ejemplo 54B en el ejemplo 48C.

Ejemplo 54D

50 Ester metílico del ácido 4-{4-[2-(4-difluorometil-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-benzoico

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 48C con el ejemplo 54C en el ejemplo 48E.

Ejemplo 54E

60 Ácido 4-{4-[2-(4-difluorometil-fenil)-4,4-dimetil-ciclohex-1-enilmetil]-piperazin-1-il}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-benzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1I con el ejemplo 54D en el ejemplo 1J.

Ejemplo 54F

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

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el ejemplo 1J con el ejemplo 54E y el ejemplo 1N con el ejemplo 48G en el ejemplo 1O. ¹HNMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-d₆) δ 11,67 (s, 1H), 11,38 (bs, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,53-7,47 (m, 5H), 7,16 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (t, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,23-2,13 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,36 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

10

Datos de unión de Bcl-2

15 La determinación de la utilidad de los compuestos de esta invención como ligandos de las proteínas antiapoptóticas Bcl-2 e inhibidores de las mismas se realizó usando el ensayo de Transferencia de energía de resonancia fluorescente resuelta en el tiempo (TR-FRET). El anticuerpo Tb-anti-GST se adquirió a Invitrogen (Nº de catálogo PV4216).

Síntesis de sonda

20 Todos los reactivos se utilizaron como se obtuvieron del vendedor a menos que se indique lo contrario. Los reactivos de síntesis de péptidos que incluyen diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), N-metilpirrolidona (NMP), hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU), N-hidroxibenzotriazol (HOBT) y piperidina se obtuvieron de Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA o American Bioanalytical, Natick, MA. Los cartuchos de aminoácido 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc) precargados (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) se obtuvieron de ABI o Anaspec, San Jose, CA. La resina de síntesis peptídica (resina Fmoc-Rink amida MBHA) y Fmoc-Lys(Mtt)-OH se obtuvieron de Novabiochem, San Diego, CA. El 6-carboxifluoresceína succinimidil éster de un solo isómero (6-FAM-NHS) se obtuvo de Anaspec. El ácido trifluoroacético (TFA) se obtuvo de Oakwood Products, West Columbia, SC. El tioanisol, fenol, triisopropilsilano (TIS), 3,6-dioxa-1,8-octanodiol (DOTD) y el isopropanol se obtuvieron de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI. Los espectros de masas de ionización por desorción con láser asistida por matriz (MALDI-MS) se registraron en un Voyager DE-PRO MS de Applied Biosystems). Se registraron los espectros de masas por electronebulización (ESI-MS) en Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) tanto en modo ion positivo como negativo.

35

Procedimiento general para la síntesis peptídica en fase sólida (SPPS)

40 Los péptidos se sintetizaron con, a lo sumo, 250 μmol de resina de Wang precargada/recipiente en un sintetizador de péptidos ABI 433A usando ciclos de acoplamiento Fastmoc™ a escala de 250 μmoles. Los cartuchos precargados que contenían 1 mmol de Fmoc-aminoácidos estándar, excepto para la posición de anclaje del fluoróforo, donde se colocó 1 mmol de Fmoc-Lys(Mtt)-OH en el cartucho, se usaron con monitoreo de la retroalimentación de conductividad. La acetilación N-terminal se realizó usando 1 mmol de ácido acético en un cartucho en condiciones de acoplamiento estándar.

45

Eliminación de 4-metiltrilito (Mtt) de lisina

50 La resina de sintetizador se lavó tres veces con DCM y se mantuvo húmeda. Se hicieron fluir 150 mL de diclorometano:trioisopropilsilano:ácido trifluoroacético 95:4:1 a través del lecho de resina en el transcurso de 30 minutos. La mezcla se volvió de color amarillo intenso y luego se desvaneció hasta amarillo pálido. Se hicieron fluir 100 mL de DMF a través del lecho en el transcurso de 15 minutos. Luego la resina se lavó tres veces con DMF y se filtró. Las pruebas de ninhidrina mostraron una señal fuerte para amina primaria.

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

55 La resina se trató con 2 equivalentes de 6-FAM-NHS en DIEA al 1%/DMF y se revolvió o se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cuando se completó, la resina se drenó, se lavó tres veces con DMF, tres veces con (1× DCM y 1× metanol) y se secó para proporcionar una resina anaranjada que fue negativa a las pruebas de ninhidrina.

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

60 Los péptidos se escindieron de la resina agitando durante 3 horas a temperatura ambiente en un cóctel de escisión que constaba de 80% de TFA, 5% de agua, 5% de tioanisol, 5% de fenol, 2,5% de TIS y 2,5% de EDT (1 mL/0,1 g de resina). La resina se separó por filtración y se enjuagó dos veces con TFA. El TFA se evaporó de los filtrados y el

producto se precipitó con éter (10 mL/0,1 g de resina), se recuperó por centrifugación, se lavó dos veces con éter (10 mL/0,1 g de resina) y se secó para dar el péptido crudo.

Procedimiento general para la purificación de péptidos

Los péptidos crudos se purificaron en un sistema de HPLC preparativa Gilson utilizando el software de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna de compresión radial que contenía dos segmentos de 25 × 100 mm empacados con partículas Delta-Pak™ C18 de 15 µm con tamaño de poro de 100 Å y se eluyeron con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación. Se purificaron uno a dos ml de solución de péptido crudo (10 mg/mL en DMSO al 90%/agua) por inyección. Los picos que contenían los productos de cada corrida se juntaron y se liofilizaron. Todas las corridas preparativas se corrieron a 20 mL/min con eluyentes como tampón A: 0,1% de TFA-agua; y tampón B: acetonitrilo.

Procedimiento general para HPLC analítica

Se realizó una HPLC analítica en un sistema Hewlett-Packard serie 1200 con un detector de arreglo de diodos y un detector de fluorescencia Hewlett-Packard 1046A utilizando el software HPLC 3D ChemStation versión A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) en una columna YMC de 4,6 × 250 mm empacada con partículas ODS-AQ de 5 µm con un tamaño de poro de 120 Å y se eluyó con uno de los métodos de gradiente indicados a continuación después de preequilibrar a las condiciones iniciales durante 7 minutos. Los eluyentes fueron tampón A: 0,1% de TFA-agua; y tampón B: acetonitrilo. La velocidad de flujo para todos los gradientes fue de 1 mL/min. *F-Bak*: Péptido sonda acetil-(SEC. ID N°: 1)GQVGRQLAIIIGDK(6-FAM)-(SEC. ID N°: 2)INR-NH₂

La resina Fmoc-Rink amida MBHA se extendió usando el procedimiento general de síntesis de péptidos para proporcionar el péptido unido a resina protegido (1,020 g). Se quitó el grupo Mtt, se marcó con 6-FAM-NHS y se escindió y desprotegió como se describe antes para dar el producto crudo como un sólido anaranjado (0,37 g). Este producto se purificó por RP-HPLC. Las fracciones a través del pico principal se analizaron mediante RP-HPLC analítica, y las fracciones puras se aislaron y se liofilizaron, proporcionando el pico principal el compuesto del título (0,0802 g) como un sólido amarillo; MALDI-MS m/z = 2137,1 [(M+H)⁺].

Síntesis alternativa de sonda peptídica *F-Bak*: Acetil-(SEC. ID N°: 1)GQVGRQLAIIIGDK(6-FAM)-(SEC. ID N°: 2)INR-NH₂

El péptido protegido se ensambló en 0,25 mmol de resina Fmoc-Rink amida MBHA (Novabiochem) en un sintetizador de péptidos automático Applied Biosystems 433A que ejecuta ciclos de acoplamiento Fastmoc™ usando cartuchos precargados con 1 mmol de aminoácido, excepto para la lisina marcada con fluoresceína (6-FAM), en que se pesó 1 mmol de Fmoc-Lys(4-metiltrilito) en el cartucho. El grupo acetilo N-terminal se incorporó colocando 1 mmol de ácido acético en un cartucho y acoplando como se describió antes. La eliminación selectiva del grupo 4-metiltrilito se llevó a cabo con una solución de DCM:TIS:TFA 95:4:1 (v/v/v) que se hizo fluir a través de la resina en el transcurso de 15 minutos, seguido de enfriamiento con un flujo de dimetilformamida. Se hizo reaccionar 6-carboxifluoresceína-NHS de un sólo isómero con la cadena lateral de lisina en DIEA al 1% en DMF y se confirmó que se había completado por la prueba de ninhidrina. El péptido se escindió de la resina y se le desprotegió las cadenas laterales tratando con TFA/agua/fenol/tioanisol/triisopropilsilano:3,6-dioxa-1,8-octanoditilo 80:5:5:5:2,5:2,5 (v/v/v/v/v/v), y el producto crudo se recuperó por precipitación con éter dietílico. El péptido crudo se purificó por cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase reversa, su pureza e identidad se confirmaron por cromatografía de líquidos de alto rendimiento en fase reversa espectrometría de masas de ionización por desorción con láser asistida por matriz (m/z = 2137,1 [(M+H)⁺]).

Ensayo de transferencia de energía de resonancia fluorescente resuelta en el tiempo (TR-FRET)

Los compuestos representativos se diluyeron en serie en dimetilsulfóxido (DMSO) partiendo de 50 µM (2 veces la concentración inicial; 10% de DMSO) y se transfirieron 10 µL a una placa de 384 pocillos. Después se agregaron 10 µL de una mezcla de proteína/sonda/anticuerpo a cada pocillo a las concentraciones finales indicadas en la Tabla 1. Después las muestras se mezclaron en un agitador durante 1 minuto y se incubaron por otras 3 horas a temperatura ambiente. Para cada ensayo, se incluyeron sonda/anticuerpo y proteína/sonda/anticuerpo en cada placa de ensayo, como controles negativo y positivo, respectivamente. La fluorescencia se midió en el equipo Envision (Perkin Elmer) usando un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión 520/525 (péptido *F-Bak*) y 495/510 nm (anticuerpo anti-Histidina marcado con Tb). Las constantes de disociación (K_d) se muestran en la Tabla 2 siguiente y se determinaron usando la ecuación de Wang (Wang Z.-X., An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. FEBS Lett. 1995, 360:111-4).

Tabla 1. Proteína, sonda y anticuerpo utilizados para los ensayos TR-FRET

Proteína	Sonda	Proteína (nM)	Sonda (nM)	Anticuerpo	Anticuerpo (nM)
GST-Bcl-2	Péptido F-Bak sonda acetil-(SEC. ID N°: 1 GQVGRQLAIIIGDK(6-FAM) SEC. ID N°: 2 INR-amida)	1	100	Tb-anti-GST	1

6-FAM = 6-carboxifluoresceína; Tb = terbicio; GST = glutatión S-transferasa

Después las muestras se mezclaron en un agitador durante 1 minuto y se incubaron por otras 3 horas a temperatura ambiente. Para cada ensayo, se incluyeron sonda/anticuerpo y proteína/sonda/anticuerpo en cada placa de ensayo, como controles negativo y positivo, respectivamente. La fluorescencia se midió en el equipo Envision (Perkin Elmer) usando un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión 520/525 (péptido F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo anti-Histidina marcado con Tb).

Se determinaron las constantes de inhibición (K_i) para los compuestos usando la ecuación de Wang (Wang Zx., An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. FEBS Lett. 1995, 360:111-4). Cuando la K_i para un compuesto se representa como "<" (menor de) un cierto valor numérico, se quiere dar a entender que el valor de afinidad de unión (por ej., para Bcl-2) es inferior al límite de detección del ensayo empleado. Las constantes de inhibición (K_i) para los compuestos de la invención se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. TR-FRET K_i de unión (nM) de Bcl-2

Ejemplo	K_i (nM)	Ejemplo	K_i (nM)
1	<0,1	28	<0,1
2	0,1	29	<0,1
3	<0,1	30	<0,1
4	<0,1	31	<0,1
5	<0,1	32	<0,1
6	<0,1	33	<0,1
7	0,1	34	<0,1
8	0,7	35	<0,1
9	<0,1	36	<0,1
10	<0,1	37	<0,1
11	<0,1	38	<0,1
12	<0,1	38	<0,1
13	0,1	40	<0,1
14	<0,1	41	<0,1
15	<0,1	42	<0,1
16	<0,1	43	<0,1
17	0,1	44	<0,1
18	<0,1	45	<0,1
19	0,1	46	<0,1
20	<0,1	47	<0,1
21	<0,1	48	0,1
22	<0,1	49	0,1
23	<0,1	50	0,1
24	<0,1	51	<0,1
25	<0,1	52	0,1

Ejemplo	K _i (nM)	Ejemplo	K _i (nM)
26	<0,1	53	0,2
27	<0,1	54	nd
nd = sin datos			

La constante de inhibición (K_i) es la constante de disociación de un complejo enzima-inhibidor o un complejo de proteína/molécula pequeña, donde la molécula pequeña está inhibiendo la unión de una proteína a otra proteína o un péptido. Por lo tanto un valor alto de K_i indica una baja afinidad de unión y un valor bajo de K_i indica una alta afinidad de unión. La tabla 2 muestra las constantes de inhibición para la inhibición de una sonda peptídica Bak BH3 para la proteína Bcl-2 e indica que los compuestos de acuerdo con la invención tienen altas afinidades de unión para la proteína antiapoptótica Bcl-2. Por lo tanto se espera que los compuestos tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa la proteína antiapoptótica Bcl-2.

10 *Datos biológicos*

Determinación de la viabilidad celular de RS4;11

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

Las células RS4;11 se cultivaron en medio RPMI-1640 complementado con L-glutamina 2 mM, 10% de FBS, piruvato de sodio 1 mM, HEPES 2 mM, 1% de penicilina/estreptomina (Invitrogen), 4,5 g/L de glucosa y mantenido a 37 °C, que contenía 5% de CO₂. Para probar la actividad celular de los compuestos *in vitro*, las células se trataron a razón de 50 000 células por pocillo, en placas de microtitulación de 96 pocillos, en presencia de 10% de suero humano durante 48 horas en una cámara humidificada con 5% de CO₂. Los valores de CE₅₀ de toxicidad celular se evaluaron usando CellTiter Glo (Promega) de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Los valores de CE₅₀ se determinaron como un porcentaje de células viables luego del tratamiento en comparación con las células de control sin tratar.

Tabla 3. Valores CE₅₀ de RS4;11 (μM)

Ejemplo N°	CE ₅₀ , μM	Ejemplo N°	CE ₅₀ , μM
1	0,0053	28	0,12
2	0,16	29	0,057
3	0,15	30	0,027
4	0,057	31	0,016
5	0,0052	32	0,043
6	0,0076	33	0,044
7	0,0068	34	0,013
8	>1,0	35	0,012
9	0,0022	36	0,032
10	0,0081	37	0,25
11	0,015	38	0,030
12	0,030	39	0,040
13	0,13	40	0,076
14	0,010	41	0,047
15	0,0093	42	0,056
16	0,067	43	0,031

Ejemplo N°	CE ₅₀ , μM	Ejemplo N°	CE ₅₀ , μM
17	0,085	44	0,0047
18	0,047	45	0,019
19	0,014	46	0,0069
20	0,019	47	0,014
21	0,019	48	0,0033
22	0,028	49	0,046
23	0,023	50	0,052
24	0,014	51	0,039
25	0,036	52	0,016
26	0,044	53	0,046
27	0,097	54	0,0099

La tabla 3 muestra la utilidad de los compuestos de esta invención para inhibir funcionalmente a la proteína antiapoptótica Bcl-2 en un contexto celular. Se ha demostrado mediante perfiles de BH3, un ensayo mitocondrial que clasifica bloques en la vía apoptótica intrínseca, que la línea celular RS4;11 de leucemia linfoblástica aguda (ALL) es altamente dependiente de BCL-2 para la supervivencia y es sensible al inhibidor del integrante de la familia Bcl-2, ABT-737 (Blood, 2008, Vol. 111, 2300-2309). La capacidad de los compuestos para destruir las células RS4;11 es una medida directa de la capacidad de los compuestos para inhibir la función de la proteína antiapoptótica Bcl-2. Los compuestos de esta invención son muy eficaces para destruir células RS4;11 como se demuestra por los bajos valores de CE₅₀.

Se sabe en el área que la inhibición de ciertos integrantes de la familia de proteínas Bcl-2 puede inducir trombocitopenia limitante de la dosis. Se piensa que la trombocitopenia limitante de la dosis que limita seriamente el uso terapéutico de algunos inhibidores no selectivos de Bcl-2 para las indicaciones autoinmunitarias, se debe a la inhibición de Bcl-x_L (véase Mason, K.D., et al., Programmed anuclear cell death delimits platelet life span. CELL, 2007. 128(6): p. 1173-86).

Se llevó a cabo un experimento para evaluar el efecto de compuestos ahorradores selectivos de Bcl-2/Bcl-x_L sobre inmumocitos y plaquetas, según se evaluó en ratones C57B1/6. Los ratones se trataron cuatro días con los compuestos (dosis de 30 mg/kg, administradas por inyección intraperitoneal cada día) y se midieron los números de células con un analizador hematológico Cell Dyn 24 horas después de la primera y la última dosis. Se calculó la exposición del compuesto (área bajo la curva) usando los tiempos 1, 6, 10 y 24 horas después de la última dosis. Los resultados de este experimento se ilustran en la Tabla 4.

Tabla 4. Reducción de linfocitos en ratones C57BL/6 tratados con 1 y 4 dosis de un inhibidor selectivo de Bcl-2 (30 mg/kg)

Ejemplo N°	% de inh. día 1	% de inh. día 4
1	41	41
2	<15	<15
3	<15	<15
5	47	45
6	<15	24
7	64	55
9	69	58
10	<15	<15
12	41	27
14	61	54
15	<15	<15

ES 2 689 679 T3

Ejemplo N°	% de inh. día 1	% de inh. día 4
16	<15	<15
18	<15	25
19	49	45
20	20	57
21	61	61
22	40	44
23	37	15
24	48	58
25	29	15
26	38	23
27	23	21
31	53	55
34	<15	61
35	54	49
36	47	42
37	28	22
44	66	60
46	46	35
48	76	78
52	54	51
nd = sin disminución de linfocitos		

Estos datos son coherentes con el perfil de selectividad *in vitro* y subrayan el papel esencial de Bcl-2 en la supervivencia de los linfocitos y de Bcl-xL de las plaquetas, respectivamente. Este estudio farmacodinámico ilustra la capacidad de estos compuestos como inhibidores selectivos de Bcl-2 para reducir eficazmente los linfocitos sin los efectos adversos asociados a los inhibidores no selectivos de Bcl-2.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto elegido del grupo que consiste en:

4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{(5R,8R)-1-oxaspiro[4,5]dec-8-ilmetil}amino}fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(4-hidroxitetrahidro-2H-piran-4-il)metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-8-ilmetil)amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(4-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-4-il)metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(3-hidroxi oxetan-3-il)metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(2S,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il}metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(4-cianotetrahidro-2H-piran-4-il)metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 4-(4-{{2-(4-cloro-2-fluorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y
 4-[4-{{2-[4-(difluorometil)fenil]-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
 y sus sales terapéuticamente aceptables.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto es 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(2S,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il}metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida o una sal terapéuticamente aceptable de éste.

3. El compuesto de la reivindicación 2, que comprende un exceso enantiomérico de 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(2S,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il}metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida o de la sal terapéuticamente aceptable de éste entre aproximadamente 95% y aproximadamente 99%.

4. El compuesto de la reivindicación 2, que comprende un exceso enantiomérico de 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(2S,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il}metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida o de la sal terapéuticamente aceptable de éste mayor de aproximadamente 99%.

5. El compuesto de la reivindicación 2, que comprende un estereoisómero absoluto de 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(2S,5R)-5-metil-1,4-dioxan-2-il}metil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida o de la sal terapéuticamente aceptable de éste.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal terapéuticamente aceptable de éste, para utilizar en un método de tratamiento de cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer esofágico, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias linfoides originadas en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, carcinoma pulmonar no microcítico, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, carcinoma pulmonar microcítico o cáncer de bazo en un sujeto que necesita tratamiento, dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, o de una sal terapéuticamente aceptable de éste.

7. El compuesto para el uso de la reivindicación 6, donde dicho método comprende administrar al sujeto una composición que contiene un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, o de una sal terapéuticamente aceptable de éste.

8. El compuesto para el uso de la reivindicación 6, donde dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, o de una sal terapéuticamente aceptable de éste, y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.

9. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal terapéuticamente aceptable de éste, para usar en un método de tratamiento del lupus eritematoso sistémico, la nefritis lúpica o el síndrome de Sjögren en un sujeto que necesita tratamiento, donde dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, o de una sal terapéuticamente aceptable de éste.
- 5
10. El compuesto para el uso de la reivindicación 9, donde dicho método comprende administrar al sujeto una composición que contiene un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, o de una sal terapéuticamente aceptable de éste.
- 10
11. El compuesto para el uso de la reivindicación 9, donde dicho método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1, o de una sal terapéuticamente aceptable de éste, y una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más agentes terapéuticos adicionales.