

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 107**

51 Int. Cl.:

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.01.2012 PCT/US2012/022315**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.08.2012 WO12103059**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.01.2012 E 12739376 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2668180**

54 Título: **Inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL para su uso en el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

25.01.2011 US 201161436077 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.12.2018

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (100.0%)
Office of Technology Transfer 1600 Huron Parkway, 2nd Floor
Ann Arbor, MI 48109-2590, US**

72 Inventor/es:

**WANG, SHAOMENG;
ZHOU, HAIBIN;
CHEN, JIANFANG;
AGUILAR, ANGELO;
MEAGHER, JENNIFER, LYNN;
SUN, DUXIN;
YANG, CHAO-YIE;
LIU, LIU;
BAI, LONGCHUAN;
MCEACHERM, DONNA;
STUCKEY, JEANNE y
LI, XIAOQIN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 693 107 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

Inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL para su uso en el tratamiento del cáncer

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL y a su uso en el tratamiento de afecciones y enfermedades en las que la inhibición de Bcl-2/Bcl-xL proporciona un beneficio.

10 **Antecedentes de la invención**

La resistencia a la apoptosis es una característica distintiva del cáncer humano (1-3). Las células cancerosas deben superar un continuo bombardeo por estrés celular, tal como el daño al ADN, la activación de oncogenes, la progresión aberrante del ciclo celular y los microambientes duros, que provocarían que las células normales se sometieran a la apoptosis. Uno de los principales medios por los cuales las células cancerosas eluden la apoptosis es mediante la regulación positiva de proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2. El direccionamiento a reguladores clave de la apoptosis para superar la resistencia a la apoptosis y promover la apoptosis de las células tumorales es una nueva estrategia terapéutica contra el cáncer (4, 5).

20 Las proteínas Bcl-2 actúan como reguladores críticos de la apoptosis tanto en el cáncer como en las células normales (6-10). Las proteínas Bcl-2 sirven como control en la apoptosis permitiendo que las células sanas y útiles sobrevivan. Esta familia de proteínas incluye proteínas antiapoptóticas, tales como Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1, y moléculas proapoptóticas, incluyendo Bid, Bim, Bad, Bak y Bax (6-10). Aunque las células normales tienen bajos niveles de expresión de las proteínas Bcl-2 y Bcl-xL antiapoptóticas, se encuentra que estas proteínas se sobreexpresan mucho en muchos tipos diferentes de tumores humanos. ⁶⁻¹⁰

25 Esta sobreexpresión se ha relacionado con un mal pronóstico en varios tipos de cáncer y con la resistencia clínica a agentes los quimioterápicos y la radiación (6-10). De acuerdo con las observaciones clínicas, los estudios de laboratorio han establecido que la sobreexpresión de Bcl-2 o Bcl-xL provoca que las células cancerosas se vuelvan más resistentes a los agentes quimioterápicos *in vitro* e *in vivo* (6-10). La inhibición de la apoptosis por Bcl-2 contribuye al cáncer mediante la inhibición de la muerte celular. Por tanto, el direccionamiento a Bcl-2 y/o Bcl-xL se ha perseguido como una estrategia terapéutica contra el cáncer (11-34). La inhibición de la actividad de Bcl-2 en las células cancerosas puede reducir la resistencia a la quimioterapia y aumentar la destrucción de las células cancerosas.

35 Las proteínas Bcl-2 y Bcl-xL inhiben la apoptosis mediante la heterodimerización con proteínas proapoptóticas de la familia Bcl-2, tales como Bak, Bax, Bim, Bid, Puma y Bad (6-10). Estructuras tridimensionales determinadas experimentalmente de Bcl-xL y Bcl-2 han demostrado que estas proteínas poseen una hendidura bien definida, que interactúa con el dominio BH3 (Homología a Bcl-2 3) de las proteínas proapoptóticas Bcl-2 (38-42). Se ha propuesto que las moléculas pequeñas no peptídicas diseñadas para bloquear la heterodimerización de las proteínas Bcl-2/Bcl-xL con sus compañeros de unión promueven pueden ser eficaces como antagonistas de Bcl-2/Bcl-xL y que dichos inhibidores de molécula pequeña pueden tener un gran potencial terapéutico para el tratamiento de los cánceres humanos en los que Bcl-2 y/o Bcl-xL se expresan mucho (18-37).

45 Aunque se han descrito inhibidores de molécula pequeña no peptídicos de Bcl-2/Bcl-xL, la mayoría de los inhibidores tienen afinidades débiles o modestas para estas proteínas y carecen de un modo de acción bien definido para su actividad celular (18-37). Las excepciones son ABT-737, ABT-263 y sus análogos (26-34). ABT-737 y ABT-263 se unen a Bcl-2, Bcl-xL y Bcl-w con afinidades muy altas ($K_i < 1$ nM) y tienen una alta especificidad sobre Mcl-1 y A1, otras dos proteínas Bcl-2 antiapoptóticas (26, 32, 34). ABT-263 ha avanzado en ensayos clínicos de Fase I/II y muestra una actividad antitumoral prometedora en clínica (45).

50 A pesar del descubrimiento de ABT-737 y ABT-263, el diseño de inhibidores potentes no peptídicos de Bcl-2/Bcl-xL sigue siendo un desafío importante en el descubrimiento moderno de fármacos. En consecuencia, todavía existe una necesidad en la técnica de que los inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL tengan propiedades físicas y farmacológicas que permitan el uso de los inhibidores en aplicaciones terapéuticas. La presente invención proporciona compuestos diseñados para unirse a Bcl-2/Bcl-xL e inhibir la actividad de Bcl-2/Bcl-xL.

Sumario de la invención

60 La presente invención se refiere a inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL, a composiciones que comprenden los inhibidores y a su uso en el tratamiento de afecciones y enfermedades en las que la inhibición de la actividad de Bcl-2/Bcl-xL proporciona un beneficio. Los presentes compuestos son potentes inhibidores de la activación de Bcl-2/Bcl-xL e inducen la apoptosis de células cancerosas que expresan Bcl-2 y/o Bcl-xL.

Más en particular, la presente invención se refiere a los compuestos de la reivindicación 1.

65 En diversas realizaciones, los anillos B, C, D y E contienen de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, NO₂, halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno,

alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR', SR', NR'R", CO₂R', COR', OCOR', CONR'R", CONR'SO₂R", NR'COR", NR'SO₂R", alquilen C₁₋₃-CH(OH)CH₂OH, SO₂R' y SO₂NR'R", en los que cada R' y R", independientemente, es H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquinilo, CF₃, arilo, heteroarilo, alquilen C₁₋₃.heterocicloalquilo o heterocicloalquilo.

5

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención se describe en relación con realizaciones preferidas. Sin embargo, debe apreciarse que la invención no se limita a las realizaciones desveladas.

10

La expresión "Bcl-2/Bcl-xL" como se usa en el presente documento significa Bcl-2, Bcl-xL o Bcl-2 y Bcl-xL, es decir, Bcl-2 y/o Bcl-xL.

15

La expresión "una enfermedad o afección en la que la inhibición de Bcl-2 y/o Bcl-xL proporciona un beneficio" se refiere a una afección en la que Bcl-2 y/o Bcl-xL, y/o una acción de Bcl-2 y/o Bcl-xL, es importante o necesaria, por ejemplo, para el inicio, el progreso, la expresión de esa enfermedad o afección, o una enfermedad o una afección que se sabe que se trata con un inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL (tal como ABT-737 o ABT-263). Un ejemplo de una afección de este tipo incluye, pero no se limita a, un cáncer. Un experto en la materia puede determinar fácilmente si un compuesto trata una enfermedad o afección mediada por Bcl-2/Bcl-xL para cualquier tipo celular particular, por ejemplo, mediante ensayos que pueden usarse convenientemente para evaluar la actividad de compuestos particulares.

20

El término "segundo agente terapéutico" se refiere a un agente terapéutico diferente de un inhibidor de Bcl-2 y/o Bcl-xL de fórmula estructural (I) y que se sabe que trata la enfermedad o afección de interés. Por ejemplo, cuando un cáncer es la enfermedad o afección de interés, el segundo agente terapéutico puede ser un fármaco quimioterápico conocido, como el taxol o la radiación, por ejemplo.

25

El término "enfermedad" o "afección" denota alteraciones y/o anomalías que, como norma general, se consideran afecciones o funciones patológicas, y que pueden manifestarse en forma de signos, síntomas y/o disfunciones particulares. Como se demuestra a continuación, un compuesto de fórmula estructural (I) es un potente inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL y puede usarse en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la inhibición de Bcl-2/Bcl-xL proporciona un beneficio.

30

Como se usan en el presente documento, los términos "trata", "tratar", "tratamiento" y similares se refieren a eliminar, reducir o mejorar una enfermedad o afección, y/o síntomas asociados a la misma. Aunque no está excluido, el tratamiento de una enfermedad o afección no requiere que la enfermedad, la afección o los síntomas asociados a la misma se eliminen por completo. Como se usan en el presente documento, los términos "trata", "tratar", "tratamiento" y similares pueden incluir "tratamiento profiláctico", que se refiere a reducir la probabilidad de volver a desarrollar una enfermedad o afección, o de una reaparición de una enfermedad o afección controlada anteriormente, en un sujeto que no tiene, pero está en riesgo o es susceptible de volver a desarrollar una enfermedad o afección, o una reaparición de la enfermedad o afección. El término "tratar" y los sinónimos contemplan la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un individuo que necesita dicho tratamiento.

35

40

Dentro del sentido de la invención, "tratamiento" también incluye la profilaxis de recaída o la profilaxis de fase, así como el tratamiento de signos, síntomas y/o disfunciones agudos o crónicos. El tratamiento puede orientarse sintomáticamente, por ejemplo, para suprimir los síntomas. Puede efectuarse durante un periodo corto, orientarse a medio plazo o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo, en el contexto de una terapia de mantenimiento.

45

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad del principio o principios activos que es suficiente, cuando se administra mediante un método de la invención, para entregar eficazmente el principio o principios activos para el tratamiento de una afección o enfermedad de interés para un individuo que lo necesite. En el caso de un cáncer u otro trastorno de proliferación, la cantidad terapéuticamente eficaz del agente puede reducir (es decir, retardar en cierta medida y preferentemente detener) la proliferación celular no deseada; reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, retardar en cierta medida y preferentemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, retardar en cierta medida y preferentemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; reducir la señalización de Bcl-2/Bcl-xL en las células diana; y/o aliviar, en cierta medida, uno o más de los síntomas asociados al cáncer. En la medida en que el compuesto o la composición administrados impida el crecimiento y/o destruya las células cancerosas existentes, pueden ser citostáticos y/o citotóxicos.

50

55

60

El término "contenedor" significa cualquier receptáculo y recinto adecuado para almacenar, enviar, dispensar y/o manipular un producto farmacéutico.

65

El término "prospecto" significa la información que acompaña un producto farmacéutico que proporciona una descripción de cómo administrar el producto, junto con los datos de seguridad y eficacia necesarios para permitir

que el médico, el farmacéutico y el paciente tomen una decisión informada con respecto al uso del producto. El prospecto generalmente se considera la "etiqueta" para un producto farmacéutico.

5 "Administración coincidente", "administrado en combinación", "administración simultánea" y frases similares significan que dos o más agentes se administran simultáneamente al sujeto que se trata. Por "simultáneamente" se entiende que cada agente se administra ya sea simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo. Sin embargo, si no se administran simultáneamente, significa que se administran a un individuo en una secuencia y lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado y pueden actuar conjuntamente. Por ejemplo, un inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL de fórmula estructural (I) puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en diferentes puntos en el tiempo como un segundo agente terapéutico. Un presente inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL y el segundo agente terapéutico pueden administrarse por separado, en cualquier forma apropiada y por cualquier vía adecuada. Cuando un presente inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL y el segundo agente terapéutico no se administran simultáneamente, se entiende que pueden administrarse en cualquier orden a un sujeto que lo necesite. Por ejemplo, un presente inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL puede administrarse antes (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), concomitantemente o posteriormente (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas después) de la administración de una segunda modalidad de tratamiento con agente terapéutico (por ejemplo, radioterapia), a un individuo que lo necesite. En diversas realizaciones, un inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico se administran con 1 minuto de diferencia, con 10 minutos de diferencia, con 30 minutos de diferencia, con menos de 1 hora de diferencia, con 1 hora de diferencia, con 1 hora a 2 horas de diferencia, con 2 horas a 3 horas de diferencia, con 3 horas a 4 horas de diferencia, con 4 horas a 5 horas de diferencia, con 5 horas a 6 horas de diferencia, con 6 horas a 7 horas de diferencia, con 7 horas a 8 horas de diferencia, con 8 horas a 9 horas de diferencia, con 9 horas a 10 horas de diferencia, con 10 horas a 11 horas de diferencia, con 11 horas a 12 horas de diferencia, con no más de 24 horas de diferencia o con no más de 48 horas de diferencia. En una realización, los componentes de las terapias de combinación se administran con 1 minuto a 24 horas de diferencia.

30 El uso de los términos "un", "una", "el", "la" y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) han de interpretarse como que incluyen tanto el singular como el plural, a menos que se indique de otro modo. La recitación de los intervalos de valores en el presente documento tiene por objeto meramente servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se hubiera recitado individualmente en el presente documento. El uso de cualquiera y todos los ejemplos o expresiones de ejemplo (por ejemplo, "tal como") que se proporcionan en el presente documento, tiene por objeto ilustrar mejor la invención y no es una limitación del alcance de la invención a menos que se indique lo contrario. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe interpretarse como que indica que ningún elemento no reivindicado es esencial para la práctica de la invención.

45 Durante la última década, la investigación sobre la apoptosis ha establecido que el direccionamiento a Bcl-2 y/o Bcl-xL usando inhibidores de moléculas pequeñas es una estrategia terapéutica viable contra el cáncer (35-37). El descubrimiento de ABT-737 y ABT-263 y los primeros datos clínicos de ABT-263, han demostrado que los inhibidores de molécula pequeña no peptídicos de Bcl-2 y/o Bcl-xL tienen un gran potencial terapéutico para el tratamiento de muchos tipos de cáncer humano en los que Bcl-2 y/o Bcl-xL se sobreexpresan y para los cuales los agentes antineoplásicos actuales son en gran medida ineficaces (26-36).

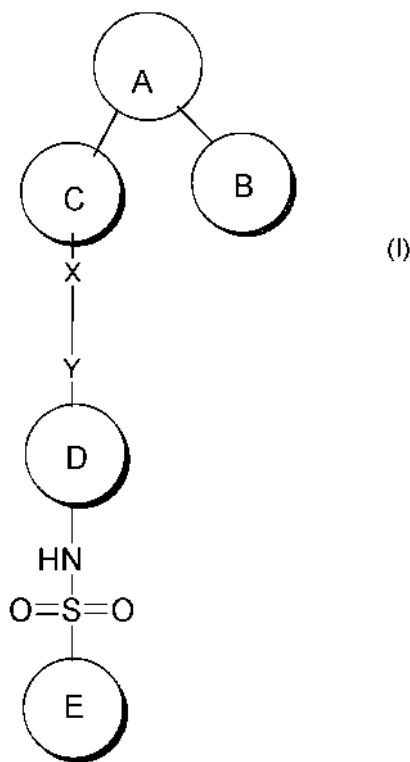
50 A pesar del descubrimiento de ABT-737 y ABT-263, se han publicado pocas clases nuevas de inhibidores de molécula pequeña, muy potentes, de Bcl-2/Bcl-xL con afinidades a Bcl-2/Bcl-xL y potencias celulares que se aproximan a las conseguidas por ABT-737/ABT-263. Esto se debe a que el diseño de los inhibidores de molécula pequeña de Bcl-2/Bcl-xL implica dirigir y bloquear las interacciones de las proteínas Bcl-2/Bcl-xL con sus compañeros de unión proapoptóticos, una tarea que ha demostrado representar un reto por al menos tres razones principales. En primer lugar, en comparación con los sitios de unión normales en enzimas y receptores, las superficies de contacto entre Bcl-2 o Bcl-xL y sus compañeros de unión son muy grandes (38-42). La interacción de Bcl-2/Bcl-xL con sus compañeros de unión, tales como las proteínas BAD y Bim, está mediada por un dominio BH3 de 20-25 restos en BAD y Bim y una gran hendidura de unión en Bcl-2/Bcl-xL. En segundo lugar, las hendiduras de unión en Bcl-2/Bcl-xL son de naturaleza muy hidrófoba, dificultando el diseño de moléculas pequeñas similares a fármacos (26, 38-42). En tercer lugar, Bcl-2 y Bcl-xL son extremadamente flexibles en cuanto a la conformación y pueden adoptar conformaciones bastante distintas en la estructura sin ligandos y cuando se unen a ligandos diferentes (26, 38-42). Algunos de los bolsillos de unión observados para Bcl-xL en las estructuras cristalinas de sus complejos con BAD (41), Bim (43) y ABT-737 (44) son inducidas por la unión al ligando y no se presentan en una estructura cristalina sin ligandos (38). Estos tres factores hacen que el diseño de inhibidores de molécula pequeña y potentes de Bcl-2/Bcl-xL sea un desafío primordial en el descubrimiento moderno de fármacos.

65

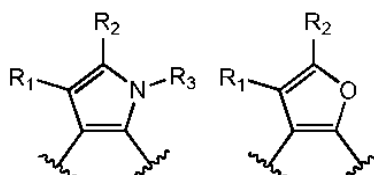
La presente invención se refiere a una nueva clase de inhibidores potentes y específicos de Bcl-2/Bcl-xL. Los presentes compuestos pueden unirse a Bcl-2 y/o Bcl-xL con valores de $K_i < 1$ nM y actúan como antagonistas potentes de Bcl-2 y Bcl-xL en ensayos funcionales sin células. Los compuestos inducen potentemente la apoptosis en las células cancerosas y tienen un mecanismo de acción que es altamente coherente con el direccionamiento a Bcl-2 y Bcl-xL. Un compuesto sometido a ensayo demuestra una inducción robusta de la apoptosis *in vivo* en tejidos tumorales y muestra una fuerte actividad antitumoral contra los tumores de xenoinjerto H146.

Los inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL de la presente invención, por tanto, son útiles en el tratamiento de células en proliferación no deseadas, incluyendo cánceres y precánceres, en sujetos que necesitan dicho tratamiento. También se proporcionan métodos de tratamiento de un sujeto que tiene células en proliferación no deseadas que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto presente a un sujeto que necesita dicho tratamiento. También se proporcionan métodos de prevención de la proliferación de células en proliferación no deseadas, tales como cánceres y precánceres, en un sujeto que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) a un sujeto con riesgo de desarrollar una afección caracterizada por la proliferación de células no deseada. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula estructural (I) redujeron la proliferación de células no deseadas mediante la inducción de apoptosis en esas células.

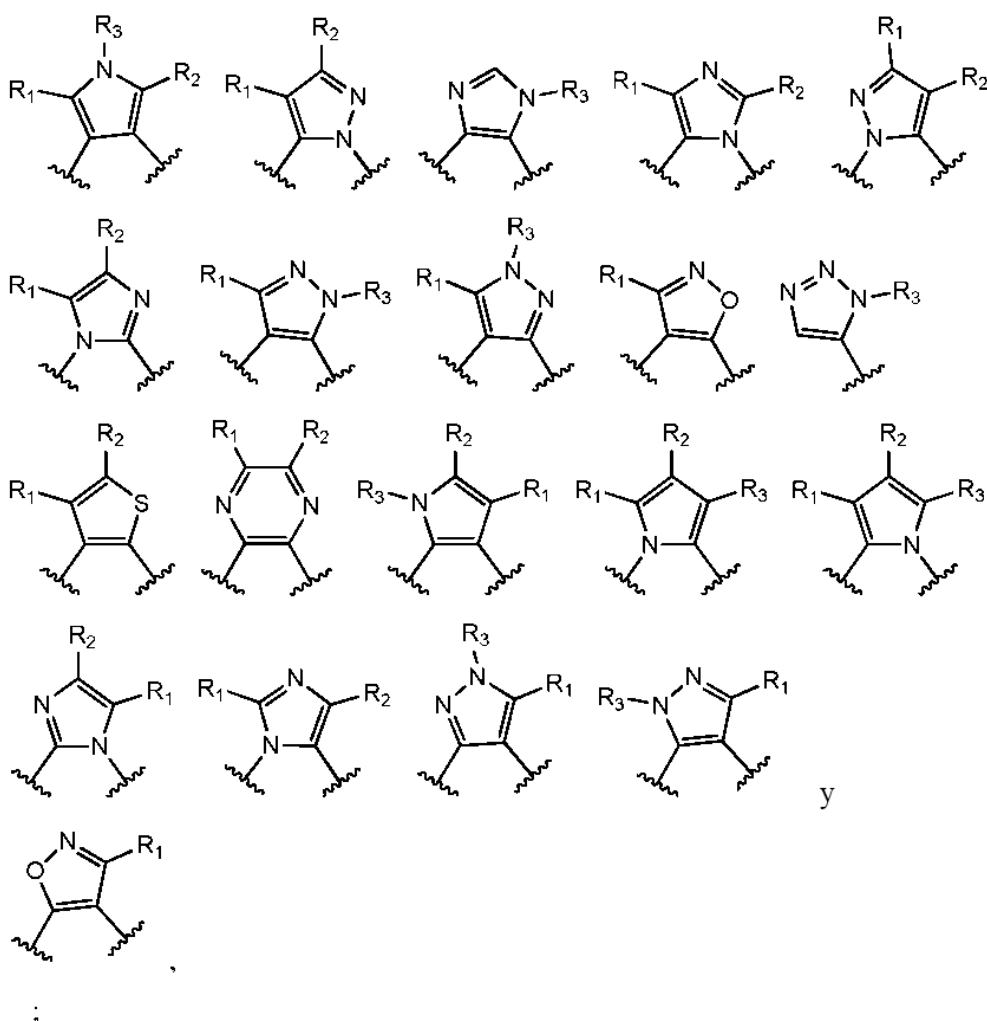
La presente invención se refiere a inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL que tienen una fórmula estructural (I):



en la que A

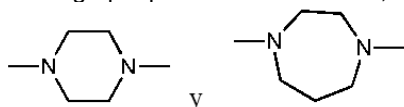


se selecciona entre el grupo que consiste en



B, C, D y E son individualmente fenilo opcionalmente sustituido en el que el fenilo contiene de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, NO₂, halo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR', SR', NR'R'', CO₂R', COR', OCOR', CONR'R'', CONR'SO₂R'', NR'COR'', NR'SO₂R'', alquilen C₁₋₃-CH(OH)CH₂OH, SO₂R' y SO₂NR'R'', en los que cada R' y R'', independientemente, es H, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, CF₃, arilo, heteroarilo, alquilen C₁₋₃-heterocicloalquilo o heterocicloalquilo X e Y, independientemente

se selecciona entre el grupo que consiste en -C≡C-, -CH₂-CH₂-,



-NH-CH₂-CH₂-NH-,
de los mismos.

o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables

Los compuestos de fórmula estructural (I) inhiben Bcl-2/Bcl-xL y son útiles en el tratamiento de una diversidad de enfermedades y afecciones. En particular, los compuestos de fórmula estructural (I) se usan para tratar una enfermedad o afección en la que la inhibición de Bcl-2/Bcl-xL proporciona un beneficio, por ejemplo, cánceres. El uso comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) a un individuo que lo necesite. El presente uso también abarca la administración de un segundo agente terapéutico al individuo además del compuesto de fórmula estructural (I). El segundo agente terapéutico se selecciona entre fármacos conocidos como útiles en el tratamiento de la enfermedad o afección que afecta al individuo que lo necesita, por ejemplo, un agente quimioterápico y/o radiación conocidos como útiles en el tratamiento de un cáncer particular.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos hidrocarburo C₁₋₁₀ saturados de cadena lineal y ramificados, cuyos ejemplos no limitantes incluyen grupos metilo, etilo y propilo de cadena lineal y

ramificado, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. El término C_n significa que el grupo alquilo tiene “n” átomos de carbono. El término “alquileo” se refiere a un grupo alquilo que tiene un sustituyente. Un grupo alquilo, por ejemplo, metilo o alquileo, por ejemplo, $-CH_2-$, puede estar sustituido con grupos halo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, nitro, ciano, alquilamino o amino, por ejemplo.

5 El término “alqueno” se define idénticamente como “alquilo”, excepto porque contiene un doble enlace carbono-carbono, por ejemplo, etenilo, propenilo y butenilo. El término “alqueno” se define idénticamente como “alquileo”, excepto porque contiene un doble enlace carbono-carbono. El término “alquino” y “alquino” se definen idénticamente como “alquilo” y “alquileo”, excepto porque el grupo contiene un triple enlace carbono-carbono.

10 Como se usa en el presente documento, el término “halo” se define como fluoro, cloro, bromo y yodo.

15 El término “hidroxilo” se define como $-OH$.

El término “alcoxi” se define como $-OR$, en el que R es alquilo.

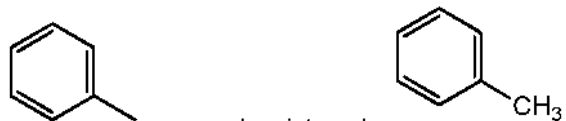
20 El término “amino” se define como $-NH_2$ y el término “alquilamino” se define como $-NR_2$, en el que al menos un R es alquilo y el segundo R es alquilo o hidrógeno.

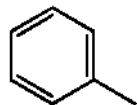
El término “nitro” se define como $-NO_2$.

El término “ciano” se define como $-CN$.

25 El término “trifluorometilo” se define como $-CF_3$.

El término “trifluorometoxi” se define como $-OCF_3$.



30 Como se usa en el presente documento, grupos tales como  es una abreviatura de

35 Como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a un grupo aromático monocíclico o policíclico, preferentemente un grupo aromático monocíclico o bicíclico, por ejemplo, fenilo o naftilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más y, en particular, de uno a cuatro, grupos seleccionados independientemente entre, por ejemplo, halo, alquilo, alqueno, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-NC$, $-OH$, alcoxi, amino, alquilamino, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, arilo y heteroarilo.

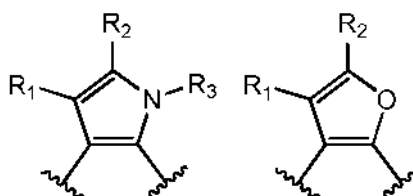
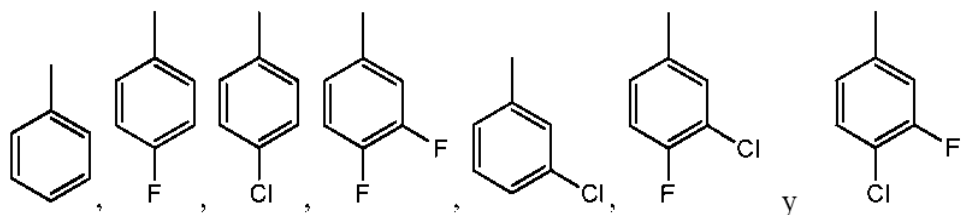
40 Como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico que contiene uno o dos anillos aromáticos y que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en un anillo aromático. A menos que se indique lo contrario, un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más y, en particular, de uno a cuatro, sustituyentes seleccionados entre, por ejemplo, halo, alquilo, alqueno, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-CN$, $-NC$, $-OH$, alcoxi, amino, alquilamino, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, arilo y heteroarilo.

45 Como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” significa un anillo alifático monocíclico que contiene de tres a ocho átomos de carbono.

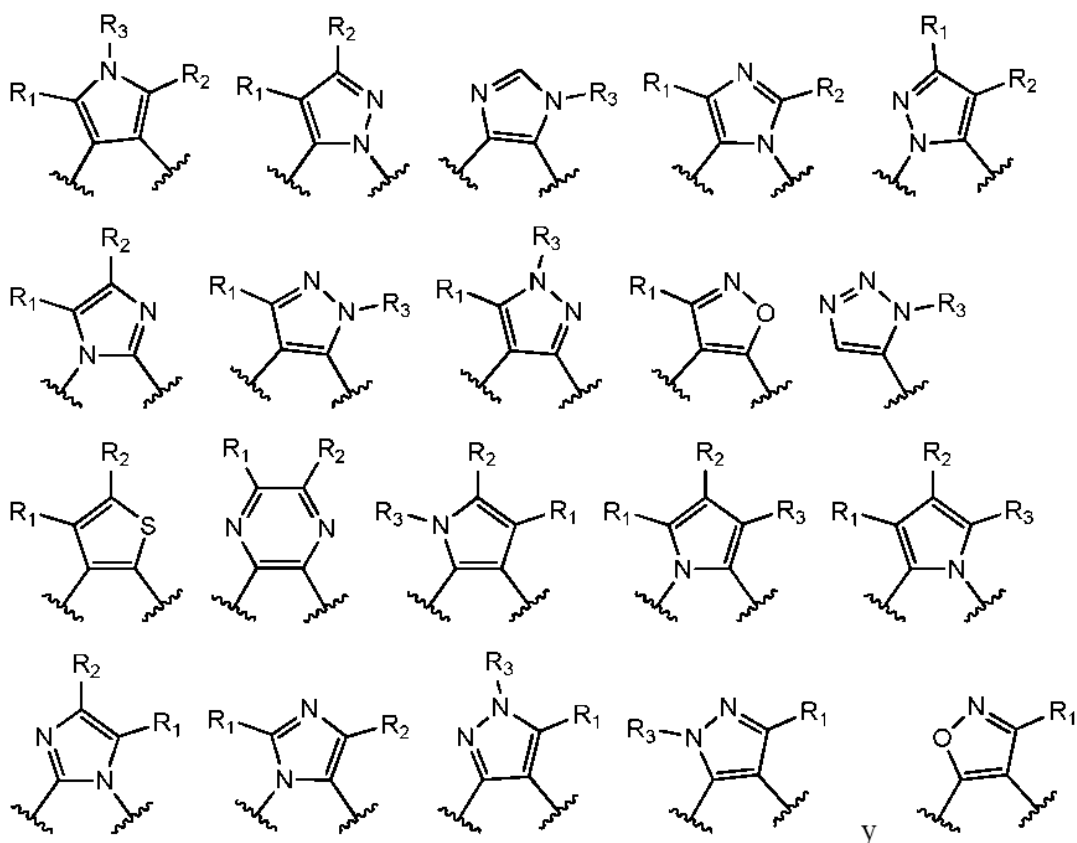
Como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquilo” significa un anillo alifático monocíclico o bicíclico que contiene de 5 a 10 átomos en total, de los cuales de uno a cinco de los átomos se seleccionan independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y los átomos restantes son carbono.

50 De acuerdo con la presente invención, el anillo B es fenilo. En otras realizaciones preferidas, el anillo B es fenilo sustituido con uno o más grupos halo.

Los ejemplos no limitantes específicos de anillo B incluyen:



El anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en



5

en los que R_1 y R_2 , independientemente, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, CN, NO_2 , halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR' , SR' , $\text{NR}'\text{R}''$, COR' , $\text{CO}_2\text{R}'$, OCOR' , $\text{CONR}'\text{R}''$, $\text{CONR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{COR}''$, $\text{NR}'\text{CONR}''\text{R}'''$, $\text{NR}'\text{C}=\text{SNR}''\text{R}'''$, $\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{SO}_2\text{R}'$ y $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$;

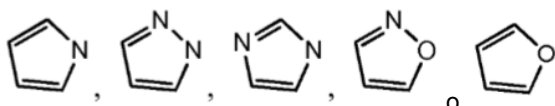
10

R_3 se selecciona entre un grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR' , $\text{NR}'\text{R}''$, $\text{CO}_2\text{R}'$, COR' , $\text{CONR}'\text{R}''$, $\text{CONR}'\text{SO}_2\text{R}'$, alquilen $\text{C}_{1-3}\text{-CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{SO}_2\text{R}'$ y $\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$;

15

R' , R'' y R''' , independientemente, son H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo, alquilen C_{1-3} -heterocicloalquilo o heterocicloalquilo;

R' y R'' , o R'' y R''' , pueden tomarse junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros.



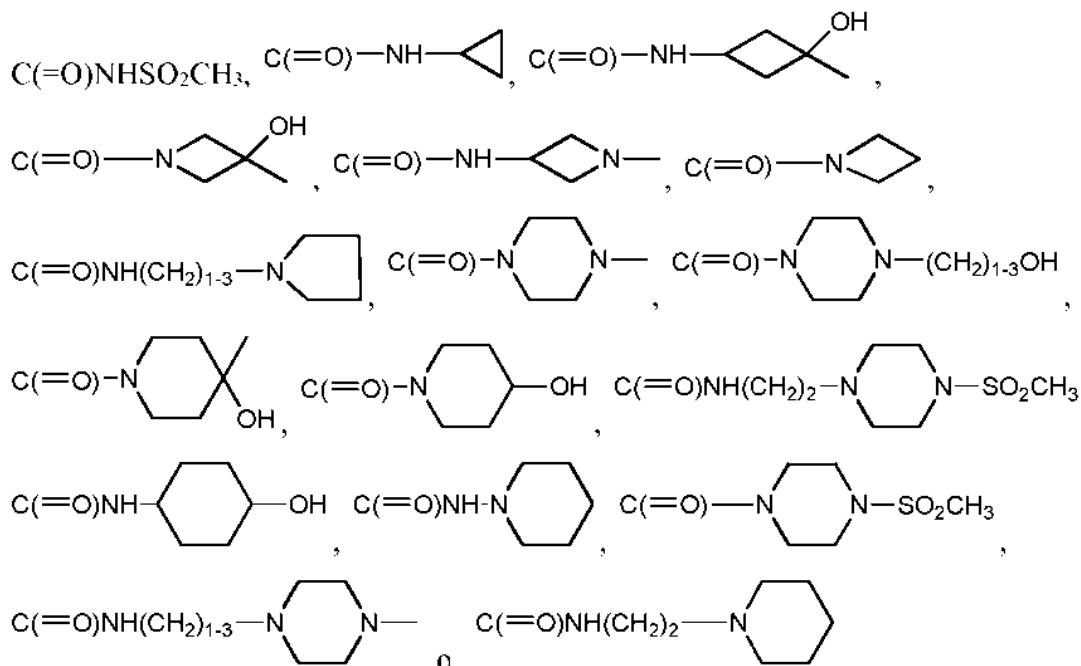
En algunas realizaciones preferidas, el anillo A es

- 5 En otras realizaciones preferidas, un átomo de nitrógeno no aromático del anillo A está sustituido con alquilo C₁₋₆, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo o n-butilo; cicloalquilo, por ejemplo, ciclopropilo; -(CH₂)₁₋₃N(CH₃)₂ o -(CH₂)₁₋₃CH(OH)CH₂OH. En otra realización preferida, un átomo de nitrógeno no aromático del anillo A y un carbono



adyacente del anillo A se toman juntos para formar un anillo de cinco o seis miembros, por ejemplo,

- 10 En otras realizaciones preferidas más, de uno a tres átomos de carbono y, preferentemente, uno o dos átomos de carbono, del anillo A están sustituidos, independientemente, con CH₃, C₂H₅, C₃H₇, CF₃, NH₂, Cl, CN, CO₂H, C(=O)CH₃, C(=O)C₂H₅, C(=O)CF₃, SO₂CH₃, SO₂C₂H₅, SO₂C₃H₇, SO₂CF₃, SO₂N(CH₃)₂, C(=O)NHSO₂CH₃, C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₃, C(=O)NH(CH₂)₁₋₃N(CH₃)₂.

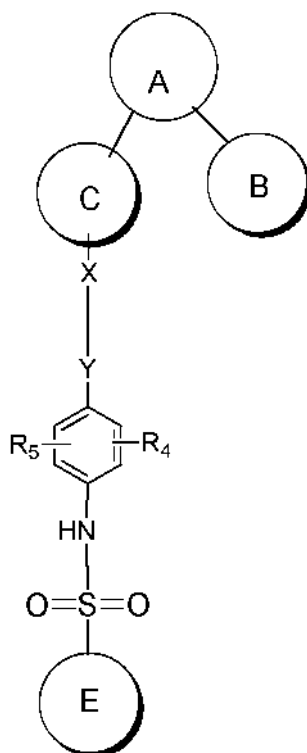


- 15 En algunas realizaciones preferidas, el anillo C es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre halo y alquilo C₁₋₃. Las realizaciones específicas incluyen un anillo de fenilo sustituido con uno o dos fluoro, bromo, cloro o metilo.

En otras realizaciones preferidas, el resto -X-Y- se selecciona entre el grupo que consiste en -C≡C-, -CH₂CH₂-, -

- 20 NHCH₂CH₂NH-, -OCH₂CH₂O-, y .

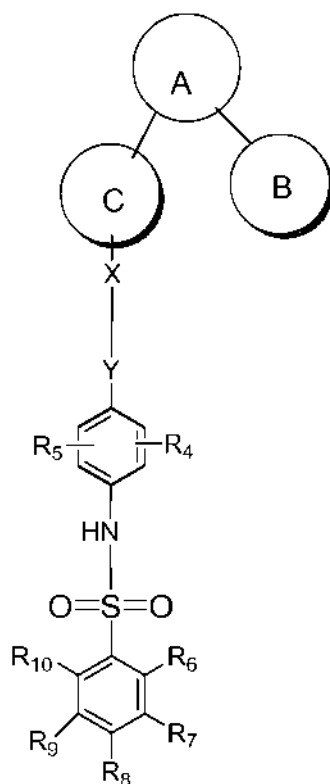
En otra realización preferida más, el anillo D es fenilo, ya sea sin sustituir o sustituido. Por ejemplo, un inhibidor de fórmula estructural (I) en la que el anillo D es fenilo tiene una estructura



5 en la que R₄ y R₅, independientemente, se seleccionan entre un grupo que consiste en H, CN, NO₂, halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR', SR', NR'R'', CO₂R', OCOR', CONR'R'', CONR'SO₂R'', NR'COR'', NR'CONR''R''', NR'C=SNR''R''', NR'SO₂R'', SO₂R' y SO₂NR'R''. Todos los otros anillos y los grupos R se definen como anteriormente.

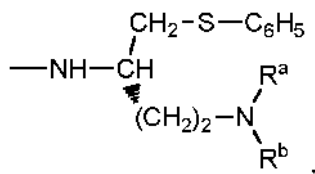
Un grupo R₄ o R₅ preferido es halo, por ejemplo, fluoro.

10 En otra realización preferida, el anillo E es fenilo, que contiene preferentemente de uno a cinco y, más preferentemente, uno o dos, sustituyentes. Por ejemplo, un inhibidor de fórmula estructural (I), en la que D y E son ambos fenilo, tienen una estructura:

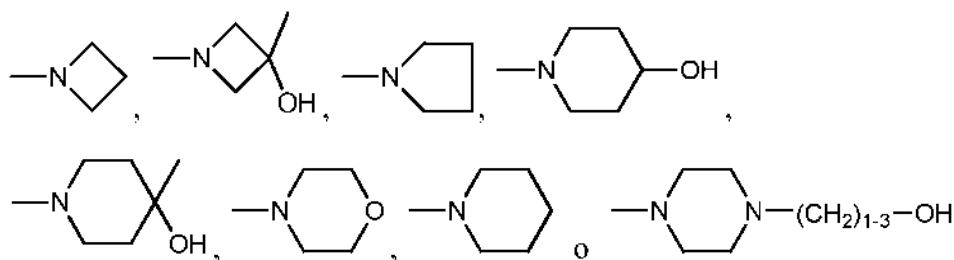


5 en la que R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀, independientemente, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, CN, NO₂, halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR', SR', NR'R'', CO₂R', OCOR', CONR'R'', CONR'SO₂R'', NR'COR'', NR'CONR''R''', NR'C=SNR''R''', NR'SO₂R'', SO₂R' y SO₂NR'R''. Todos los demás anillos y grupos R se definen como anteriormente.

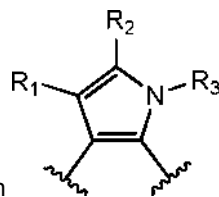
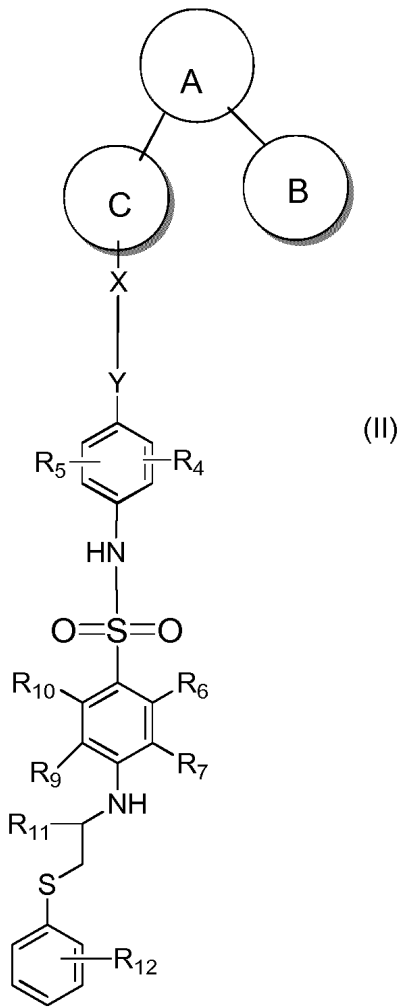
10 En algunas realizaciones preferidas, un sustituyente en un anillo fenilo E en una posición meta con respecto al grupo SO₂ del compuesto (I) es NO₂ o SO₂CF₃. En otras realizaciones preferidas, un sustituyente en un anillo fenilo E en una posición para con respecto al grupo SO₂ del compuesto (I) es



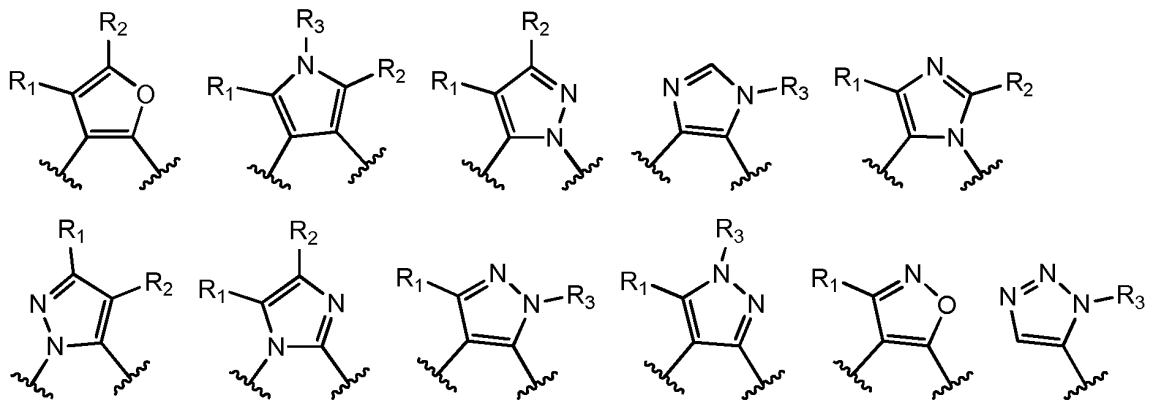
15 en el que R^a y R^b, individualmente, son H, metilo, y  o R^a y R^b se toman juntos para formar

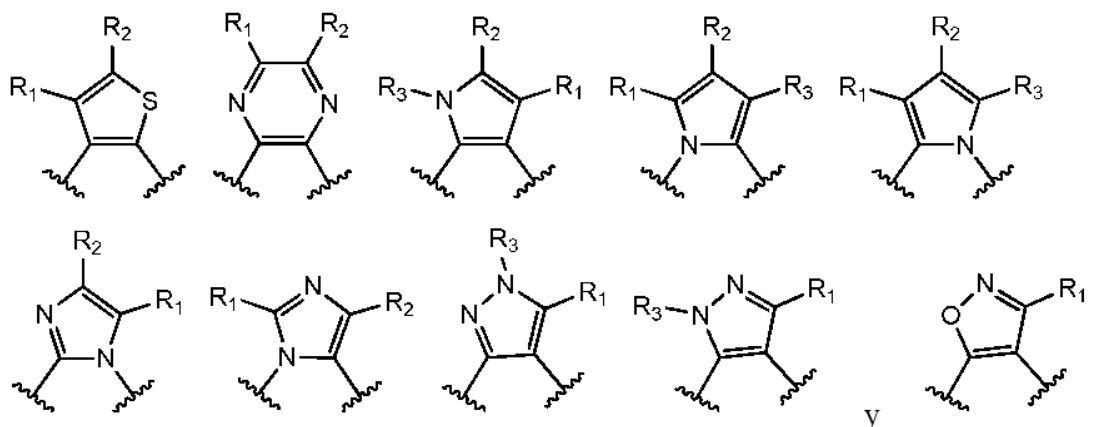


20 Un inhibidor preferido de la presente invención tiene una estructura (II):



en la que el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en





los anillos B y C son fenilo opcionalmente sustituido;

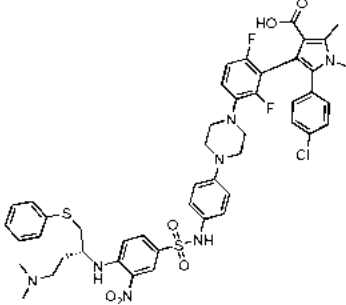
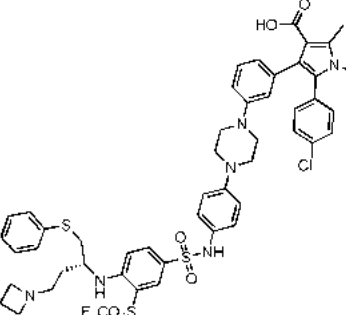
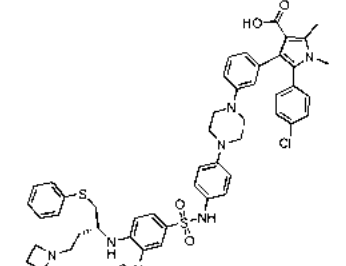
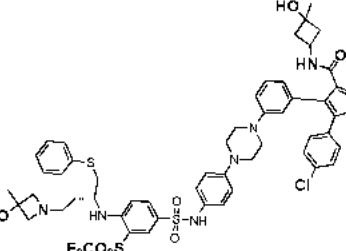
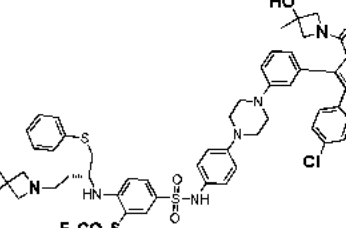
X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀, R', R'', R''' se definen como anteriormente; y

- 5 R₁₁ y R₁₂, independientemente, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, CN, NO₂, halo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR', SR', NR'R'', CO₂R', OCOR', CONR'R'', CONR'SO₂R'', NR'COR'', NR'CONR''R''', NR'C=SNR''R''', NR'SO₂R'', SO₂R' y SO₂NR'R''; o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 10 Adicionalmente, también se incluyen sales, hidratos y solvatos de los presentes compuestos en la presente invención y pueden usarse en los métodos desvelados en el presente documento. La presente invención incluye adicionalmente todos los posibles estereoisómeros e isómeros geométricos de los compuestos de fórmula estructural (I). La presente invención incluye tanto compuestos racémicos como isómeros ópticamente activos. Cuando se desea un compuesto de fórmula estructural (I) como un único enantiómero, puede obtenerse ya sea por
 15 resolución del producto final o por síntesis estereoespecífica a partir de material de partida isoméricamente puro o mediante el uso de un reactivo adyuvante quiral, por ejemplo, véase Z. Ma et al., *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(6), páginas 883-888 (1997). La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida puede conseguirse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Adicionalmente, en situaciones en las que son
 20 posibles tautómeros de los compuestos de fórmula estructural (I), la presente invención tiene por objeto incluir todas las formas tautoméricas de los compuestos.

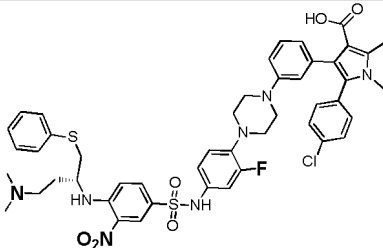
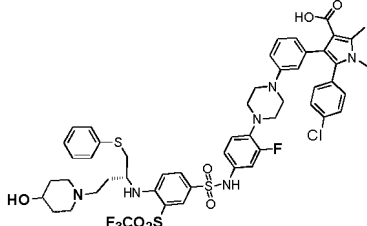
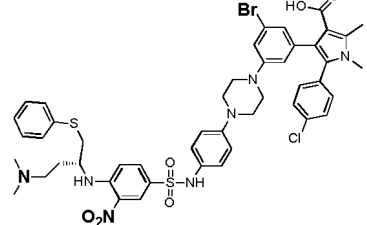
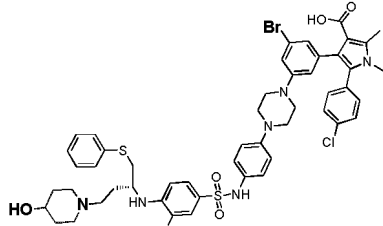
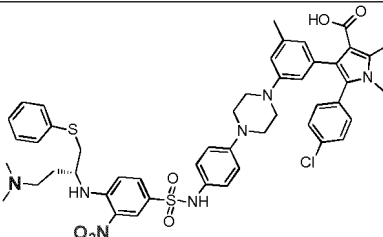
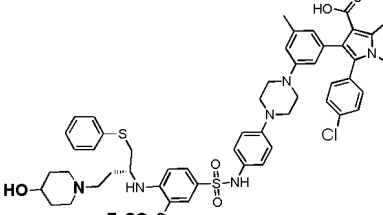
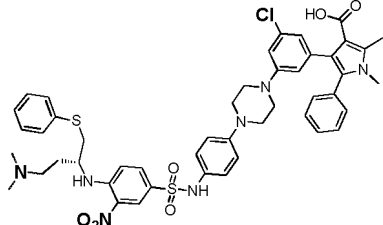
- Los compuestos de la invención pueden existir en forma de sales. Con frecuencia se prefieren sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención en los métodos de la invención. Como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o formas zwitteriónicas
 25 de los compuestos de fórmula estructural (I). Pueden prepararse sales de compuestos de fórmula (I) durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, o por separado, haciendo reaccionar el compuesto con un ácido que tiene un catión adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula estructural (I) pueden ser sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácidos nítrico, bórico, clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido
 30 oxálico, maleico, succínico y cítrico. Los ejemplos no limitantes de sales de compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, 2-hidroxietanosulfonato, fosfato, hidrógeno fosfato, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, succinato, fumarato, maleato, ascorbato, isetionato, salicilato, metanosulfonato, mesitilenosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluenosulfonato, undecanoato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, etanodisulfonato, benceno sulfonato y p-toluenosulfonato. Además, pueden cuaternizarse grupos amino disponibles presentes en los compuestos de la invención con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenitilo. A la luz de lo anterior, cualquier referencia a compuestos de la presente invención que aparezca en el presente documento tiene por objeto incluir compuestos de fórmula estructural (I) así como sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

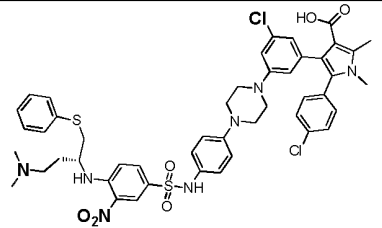
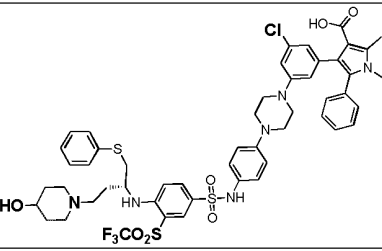
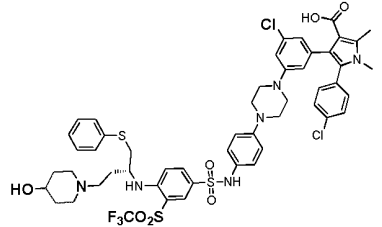
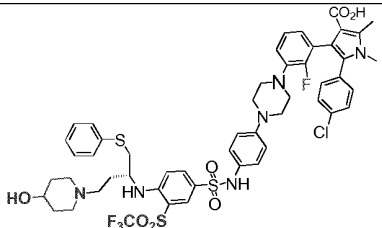
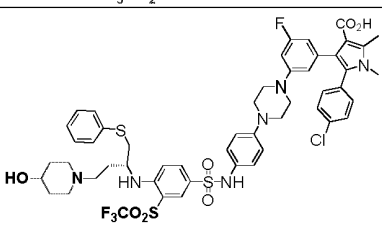
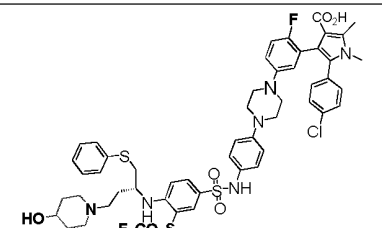
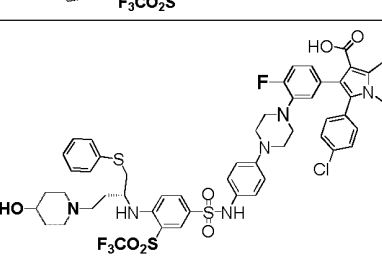
- 45 Los compuestos específicos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, compuestos que tienen la estructura que se expone a continuación.

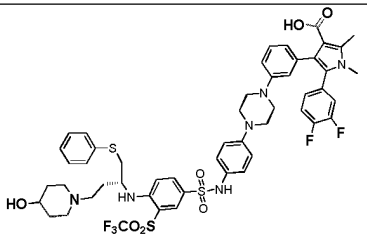
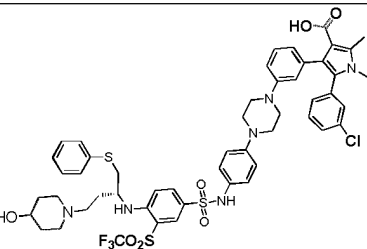
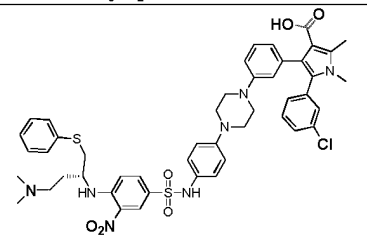
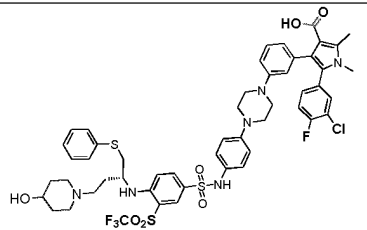
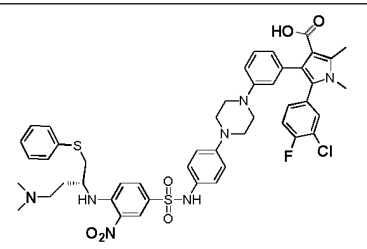
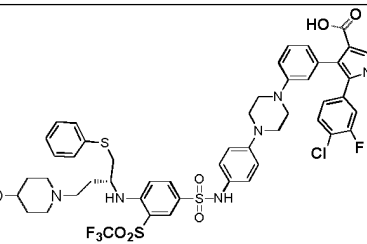
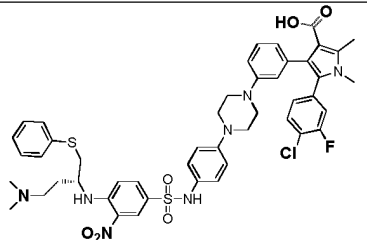
Compuesto N.º	
1	
2	
3	
4	
5	

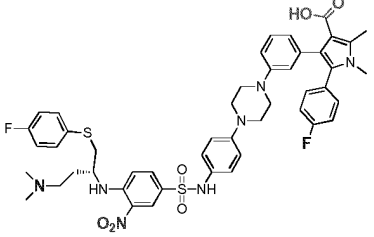
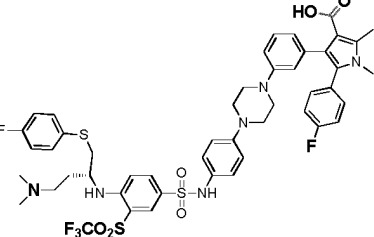
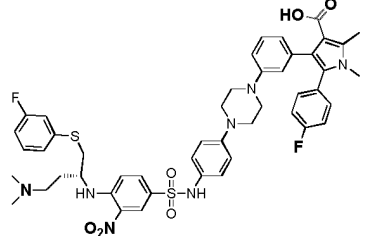
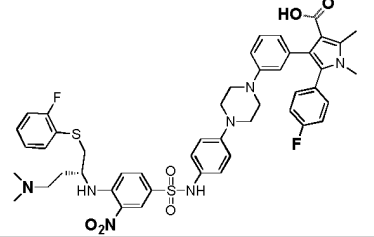
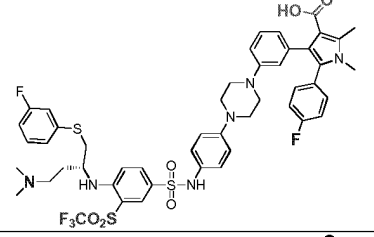
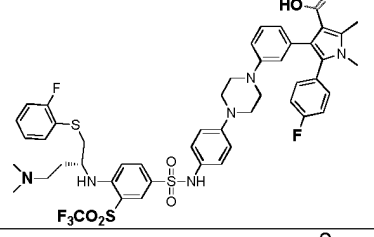
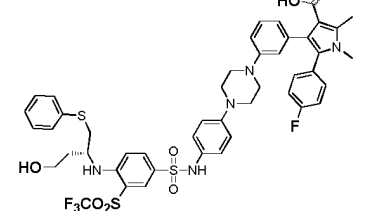
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

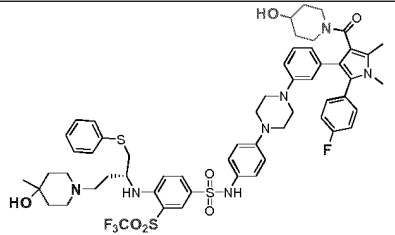
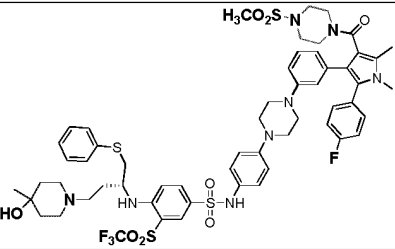
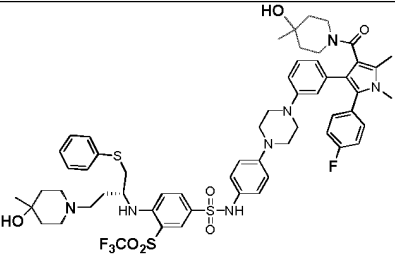
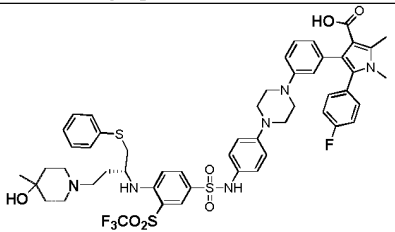
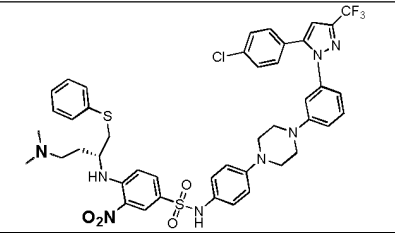
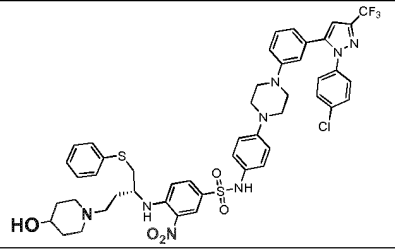
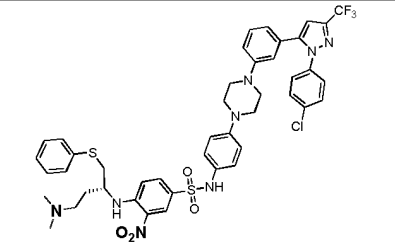
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

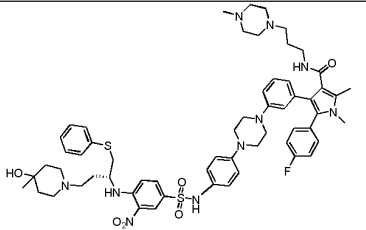
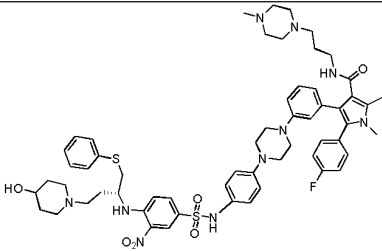
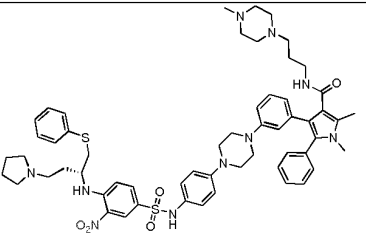
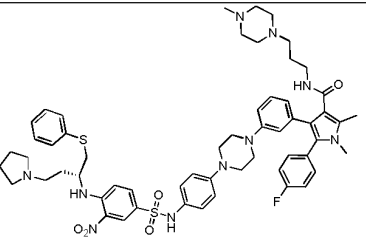
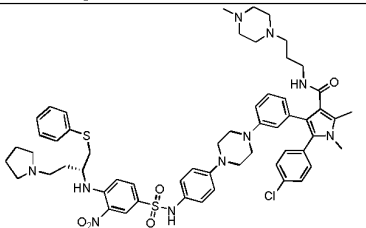
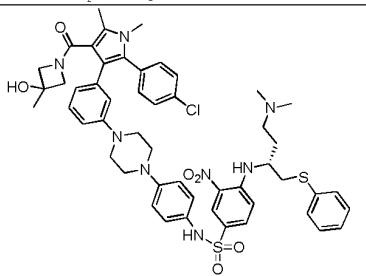
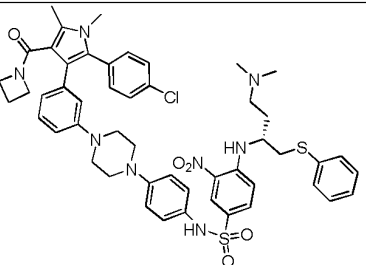
41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

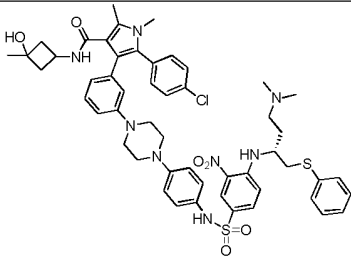
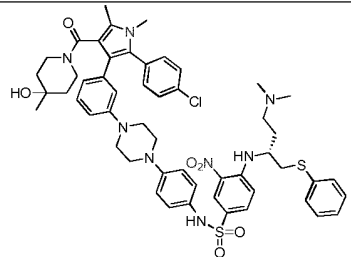
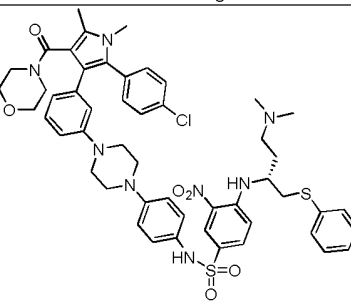
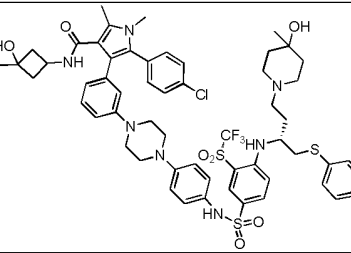
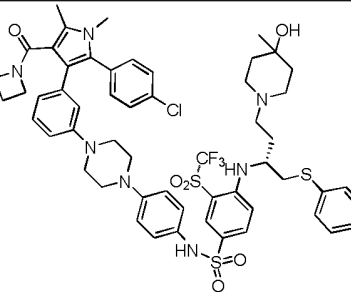
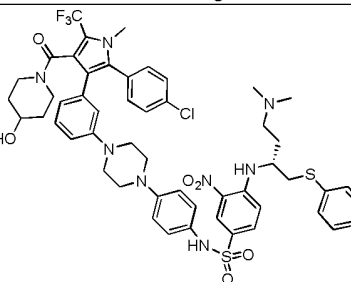
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

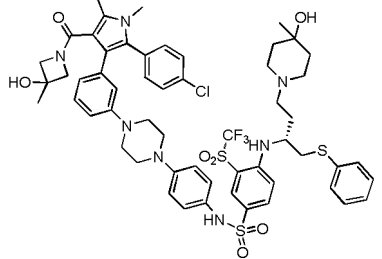
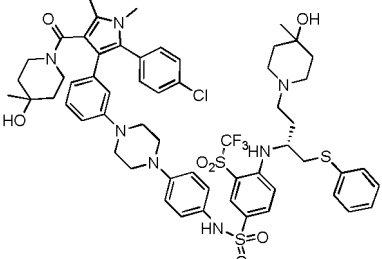
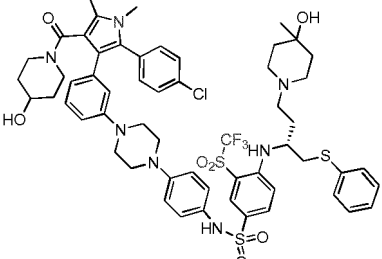
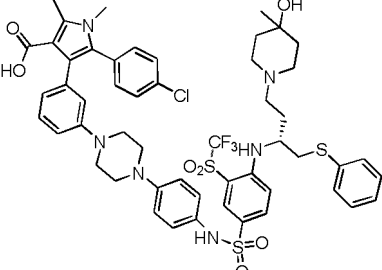
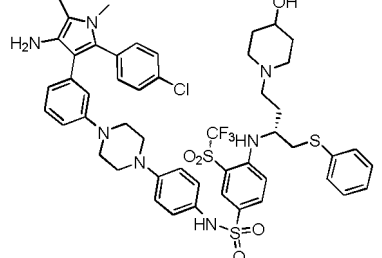
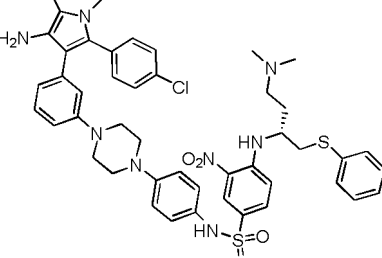
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

83	
84	
85	
86	
87	
88	

<p>89</p>	
<p>90</p>	
<p>91</p>	
<p>92</p>	
<p>93</p>	
<p>94</p>	

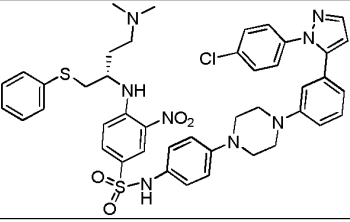
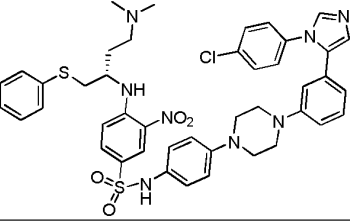
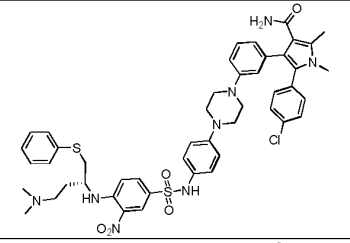
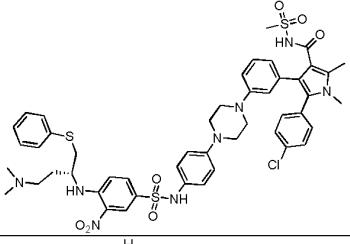
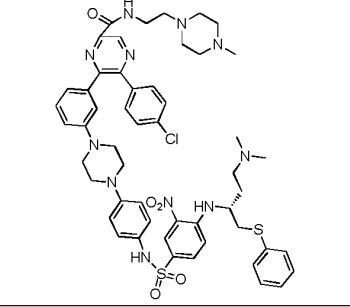
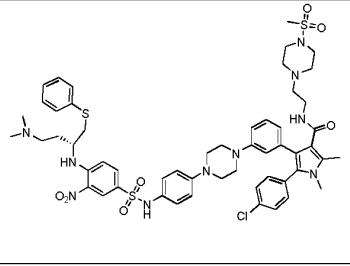
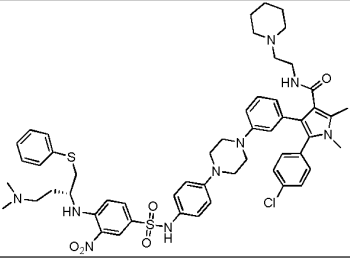
<p>95</p>	
<p>96</p>	
<p>97</p>	
<p>98</p>	
<p>99</p>	
<p>100</p>	
<p>101</p>	

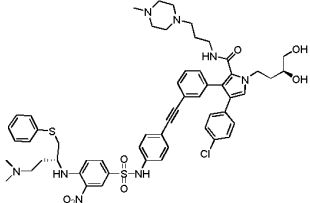
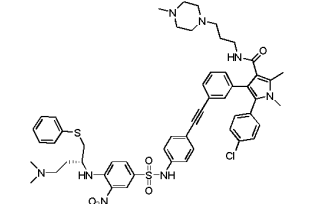
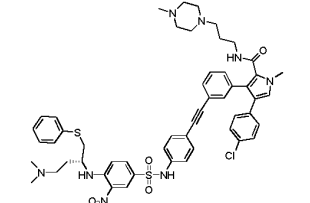
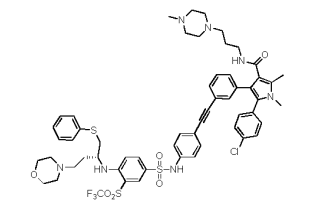
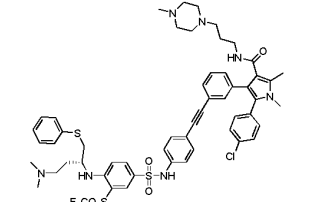
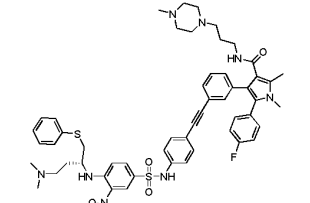
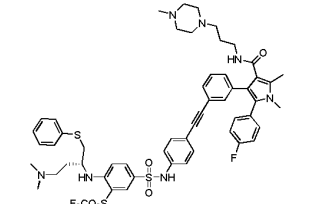
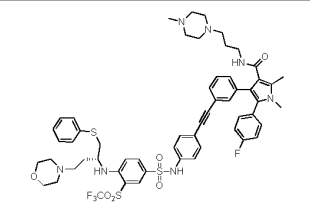
<p>102</p>	
<p>103</p>	
<p>104</p>	
<p>105</p>	
<p>106</p>	
<p>107</p>	
<p>108</p>	

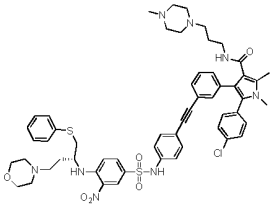
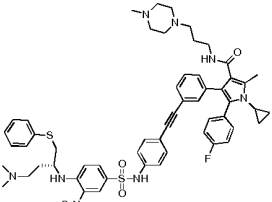
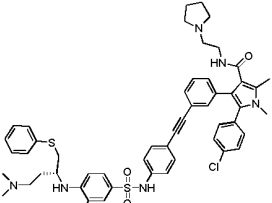
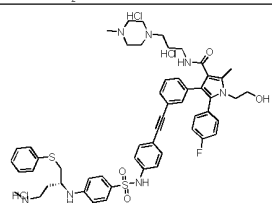
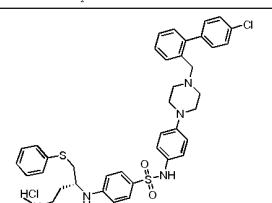
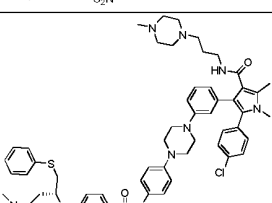
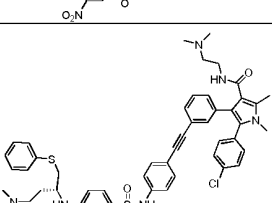
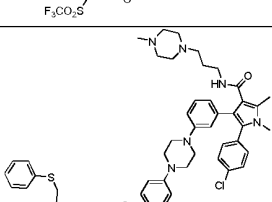
<p>109</p>	
<p>110</p>	
<p>111</p>	
<p>112</p>	
<p>113</p>	
<p>114</p>	
<p>115</p>	

116	
117	
118	
119	
120	
121	
122	

123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	

130	
131	
132	
133	
134	
135	
136	

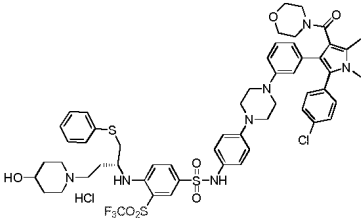
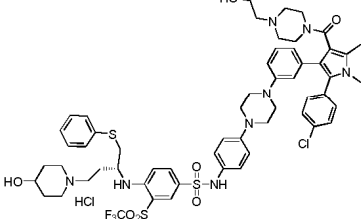
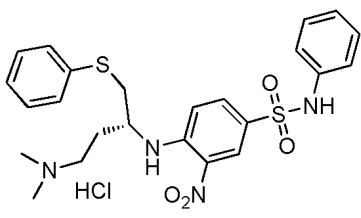
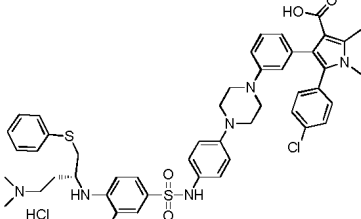
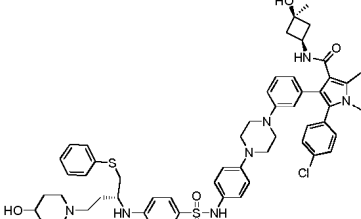
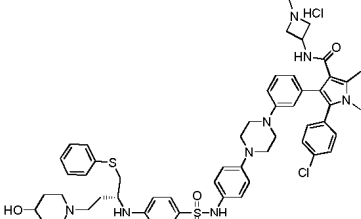
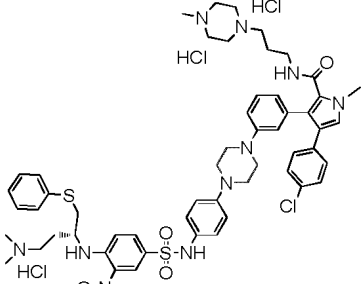
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	
144	

145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	
152	

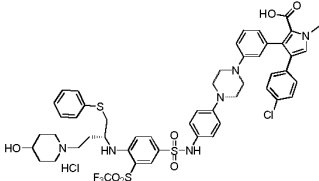
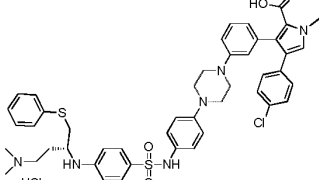
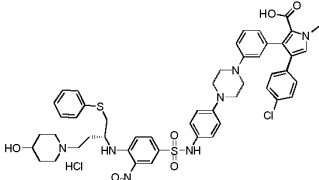
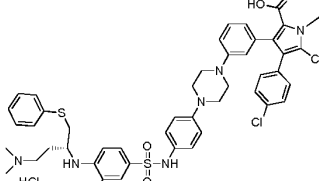
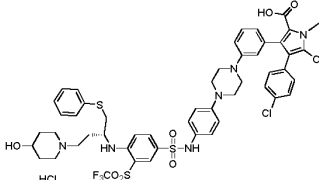
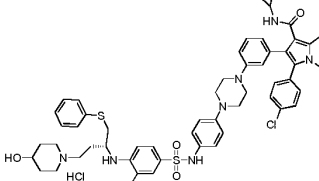
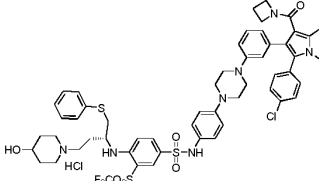
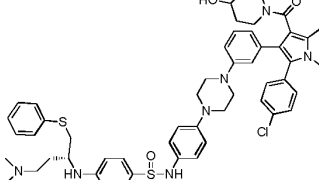
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	

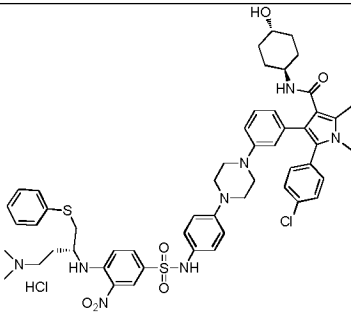
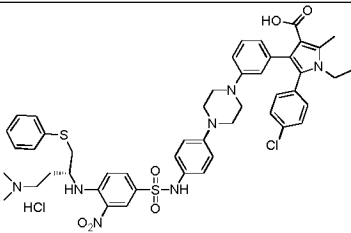
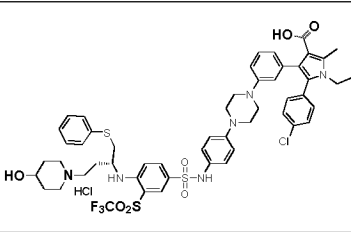
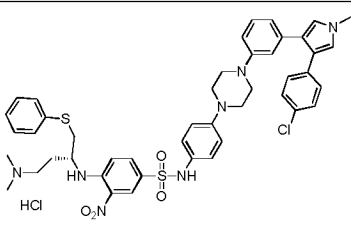
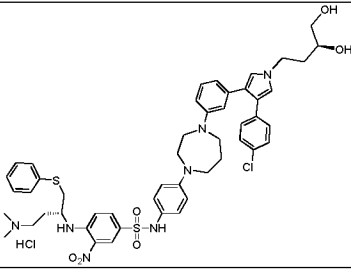
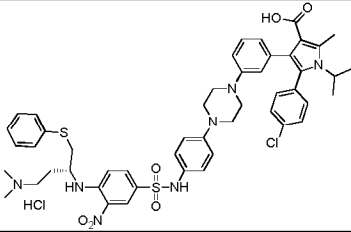
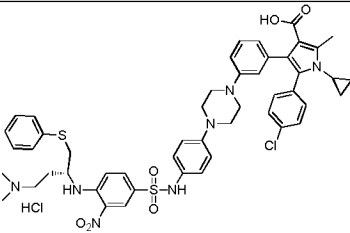
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

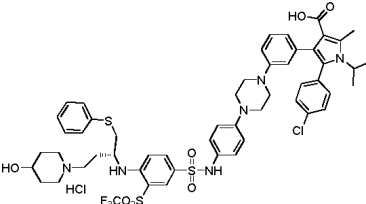
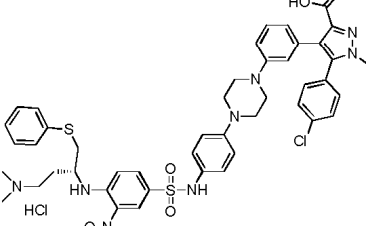
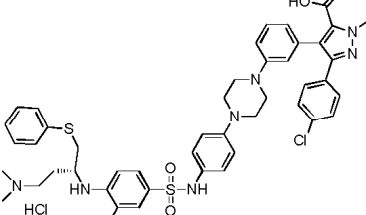
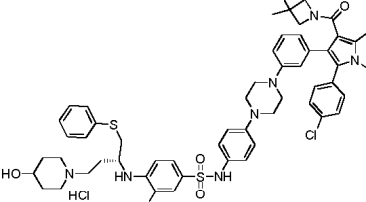
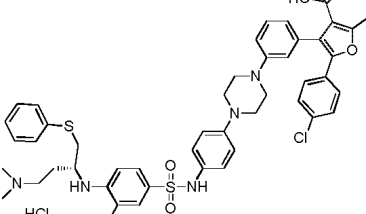
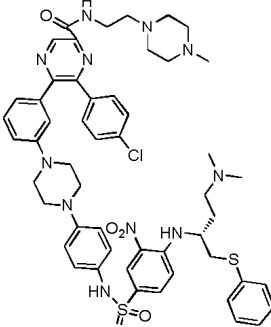
<p>167</p>	
<p>168</p>	
<p>169</p>	
<p>170</p>	
<p>171</p>	
<p>172</p>	
<p>173</p>	
<p>174</p>	

<p>175</p>	
<p>176</p>	
<p>177</p>	
<p>178</p>	
<p>179</p>	
<p>180</p>	
<p>181</p>	

<p>182</p>	
<p>183</p>	
<p>184</p>	
<p>185</p>	
<p>186</p>	
<p>187</p>	
<p>188</p>	

<p>189</p>	
<p>190</p>	
<p>191</p>	
<p>192</p>	
<p>193</p>	
<p>194</p>	
<p>195</p>	
<p>196</p>	

<p>197</p>	
<p>198</p>	
<p>199</p>	
<p>200</p>	
<p>201</p>	
<p>202</p>	
<p>203</p>	

<p>204</p>	
<p>205</p>	
<p>206</p>	
<p>207</p>	
<p>208</p>	
<p>209</p>	

5 La presente invención proporciona inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL, como se ejemplifica por los compuestos de fórmula estructural (I), para el tratamiento de una diversidad de enfermedades y afecciones en las que la inhibición de Bcl-2 y/o Bcl-xL tiene un efecto beneficioso. En una realización, la presente invención se refiere a un método de tratamiento de un individuo que padece una enfermedad o afección en la que la inhibición de Bcl-2/Bcl-xL proporciona un beneficio que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de

fórmula estructural (I) a un individuo que lo necesite.

El método de la presente invención puede realizarse mediante la administración de un compuesto de fórmula estructural (I) como el compuesto puro o como una composición farmacéutica. La administración de una composición farmacéutica o compuesto puro de fórmula estructural (I), puede realizarse durante o después del inicio de la enfermedad o afección de interés. Normalmente, las composiciones farmacéuticas son estériles y no contienen compuestos tóxicos, carcinógenos o mutágenos que podrían provocar una reacción adversa cuando se administran. Se proporcionan adicionalmente kits que comprenden un compuesto de fórmula estructural (I) y, opcionalmente, un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de enfermedades y afecciones en las que la inhibición de Bcl-2/Bcl-xL proporciona un beneficio, empaquetados por separado o juntos, y un prospecto que tiene instrucciones para el uso de estos agentes activos.

En muchas realizaciones, un compuesto de fórmula estructural (I) se administra en conjunto con un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la inhibición de Bcl-2/Bcl-xL proporciona un beneficio. El segundo agente terapéutico es diferente del compuesto de fórmula estructural (I). Un compuesto de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico pueden administrarse simultánea o secuencialmente para conseguir el efecto deseado. Además, el compuesto de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico pueden administrarse a partir de una única composición o dos composiciones separadas.

El segundo agente terapéutico se administra en una cantidad para proporcionar su efecto terapéutico deseado. El intervalo de dosificación eficaz para cada segundo agente terapéutico es conocido en la técnica y el segundo agente terapéutico se administra a un individuo que lo necesite dentro de dichos intervalos establecidos.

Un compuesto de fórmula estructural (I) y el segundo agente terapéutico pueden administrarse juntos como una dosis unitaria o por separado como dosis de múltiples unidades, en el que el compuesto de fórmula estructural (I) se administra antes del segundo agente terapéutico o viceversa. Puede administrarse una o más dosis del compuesto de fórmula estructural (I) y/o una o más dosis del segundo agente terapéutico. Los compuestos de fórmula estructural (I), por tanto, pueden usarse junto con uno o más segundos agentes terapéuticos, por ejemplo, pero no limitados a, agentes antineoplásicos.

Las enfermedades y afecciones que pueden tratarse de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, cánceres. Puede tratarse una diversidad de cánceres incluyendo, pero no limitados a: carcinomas, incluyendo cáncer de vejiga (incluyendo cáncer de vejiga acelerado y metastásico), de mama, de colon (incluyendo cáncer colorrectal), de riñón, de hígado, de pulmón (incluyendo cáncer de pulmón microcítico y no microcítico y adenocarcinoma de pulmón), de ovario, de próstata, de testículos, de tracto genitourinario, de sistema linfático, de recto, de laringe, de páncreas (incluyendo carcinoma pancreático exocrino), de esófago, de estómago, de vesícula biliar, de cuello uterino, de tiroides, de riñón y de piel (incluyendo carcinoma de células escamosas); tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkins, linfoma no Hodgkins, linfoma de células pilosas, linfoma histiocítico y linfoma de Burketts, linfoma hematopoyético de linaje mielocítico, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico, leucemia mielocítica y leucemia promielocítica; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; tumores de origen mesenquimatoso, incluyendo fibrosarcoma, rhabdomiocarcinoma y osteosarcoma; y otros tumores, incluyendo melanoma, xerodermia pigmentosa, queratoacantoma, seminoma, cáncer folicular de tiroides, teratocarcinoma, carcinoma de células renales (CCR), cáncer pancreático, mieloma, leucemia mielocítica y linfoblástica, neuroblastoma y glioblastoma.

Las formas adicionales de cáncer que pueden tratarse con los inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL de la presente invención incluyen, por ejemplo, oncología pediátrica y de adultos, crecimiento de malignidades/tumores sólidos, carcinoma mixoide y de células redondas, tumores localmente avanzados, cáncer metastásico, sarcomas de tejidos blandos humanos, incluyendo el sarcoma de Ewing, metástasis del cáncer, incluyendo metástasis linfáticas, carcinoma de células escamosas, en particular de cabeza y cuello, carcinoma de células escamosas de esófago, carcinoma oral, tumores malignos de células sanguíneas, incluyendo mieloma múltiple, leucemias, incluyendo leucemia linfocítica aguda, leucemia no linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica y leucemia de células pilosas, linfomas de derrame (linfomas basados en cavidades corporales), linfoma tímico, cáncer de pulmón (incluyendo carcinoma microcítico, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer de la corteza suprarrenal, tumores productores de ACTH, cánceres no microcíticos, cáncer de mama, incluyendo carcinoma microcítico y carcinoma ductal), cánceres gastrointestinales (incluyendo cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer colorrectal y pólipos asociados a neoplasia colorrectal), cáncer de páncreas, cáncer de hígado, cánceres urológicos (incluyendo cáncer de vejiga, tales como tumores de vejiga superficiales primarios, carcinoma invasivo de células de transición de la vejiga y cáncer de vejiga con invasión muscular), cáncer de próstata, neoplasias del tracto genital femenino (incluyendo carcinoma de ovario, neoplasias epiteliales peritoneales primarias, carcinoma de cuello uterino, cánceres de endometrio uterino, cáncer de vagina, cáncer de la vulva, cáncer de útero y tumores sólidos en el folículo ovárico), malignidades del tracto genital masculino (incluyendo cáncer de testículo y cáncer de pene), cáncer de riñón (incluyendo carcinoma de células renales, cáncer de cerebro (incluyendo tumores cerebrales intrínsecos, neuroblastoma, tumores cerebrales astrocíticos, gliomas e invasión de células tumorales metastásicas en el sistema nervioso central), cánceres de hueso (incluyendo osteomas y osteosarcomas), cánceres

de piel (incluyendo melanoma maligno, progresión tumoral de queratinocitos de piel humana y cáncer de células escamosas), cáncer de tiroides, retinoblastoma, neuroblastoma, derrame peritoneal, derrame pleural maligno, mesotelioma, tumores de Wilms, cáncer de vesícula biliar, neoplasias trofoblásticas, hemangiopericitoma y sarcoma de Kaposi.

5 Se desvelan enfermedades y afecciones adicionales, incluyendo cánceres, que pueden tratarse mediante la administración de un presente inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL en la Publicación de Patente de los EE.UU. N.º 2007/0027135; la Patente de los EE.UU. N.º 7.432.304; y la Publicación de Patente de los EE.UU. N.º 2010/0278921, cada una incorporada en el presente documento en su totalidad.

10 En el presente método, una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos (I), formulados normalmente de acuerdo con la práctica farmacéutica, se administra a un ser humano que lo necesite. Si un tratamiento de este tipo está indicado o no depende del caso individual y está sujeto a una evaluación médica (diagnóstico) que tiene en cuenta los signos, los síntomas y/o las disfunciones que están presentes, los riesgos de desarrollar signos, síntomas y/o disfunciones particulares y otros factores.

15 Un compuesto de fórmula estructural (I) puede administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo, mediante administración oral, bucal, por inhalación, sublingual, rectal, vaginal, intracisternal o intratecal a través de punción lumbar, transuretral, nasal, percutánea, es decir, transdérmica, o parenteral (Incluyendo inyección intravenosa, 20 intramuscular, subcutánea, intracoronaria, intradérmica, intramamaria, intraperitoneal, intraarticular, intratecal, retrobulbar, intrapulmonar y/o implante quirúrgico en un sitio particular). La administración parenteral puede conseguirse usando una aguja y una jeringa o usando una técnica de alta presión.

25 Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas en las que un compuesto de fórmula estructural (I) se administra en una cantidad eficaz para conseguir su propósito deseado. La formulación exacta, la vía de administración y la dosis se determinan por un médico individual en vista de la afección o enfermedad diagnosticada. La cantidad de dosis y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles de un compuesto de fórmula estructural (I) que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos.

30 La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos de fórmula estructural (I) pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la dosis máxima tolerada (DMT) de un compuesto, que se define como la dosis más alta que no provoca ninguna toxicidad en animales. La relación de dosis entre la dosis máxima tolerada y los efectos terapéuticos (por 35 ejemplo, la inhibición del crecimiento tumoral) es el índice terapéutico. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosis empleada y la vía de administración utilizada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está bien dentro de la capacidad de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada que se proporciona en el presente documento.

40 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) requerida para su uso en terapia varía con la naturaleza de la afección que se trata, el tiempo durante el cual se desea la actividad y la edad y el estado del paciente y, en última instancia, es determinada por el médico especialista. Las cantidades y los intervalos de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL que son suficientes para mantener los efectos terapéuticos deseados. La dosis deseada puede administrarse 45 convenientemente en una única dosis o como dosis múltiples administradas a intervalos apropiados, por ejemplo, como una, dos, tres, cuatro o más subdosis por día. Las dosis múltiples con frecuencia son deseadas o necesarias. Por ejemplo, un presente inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL puede administrarse a una frecuencia de: cuatro dosis entregadas como una dosis por día a intervalos de cuatro días (cada 4 días x 4); cuatro dosis entregadas como una dosis por día a intervalos de tres días (cada 3 días x 4); una dosis entregada por día a intervalos de cinco días (cada día x 5); una dosis por semana durante tres semanas (cada 3 semanas); cinco dosis diarias, con dos días de descanso y 50 otras cinco dosis diarias (5/2/5); o, cualquier pauta de dosis que se determine que es apropiada para la circunstancia.

Un compuesto de fórmula estructural (I) utilizado en un método de la presente invención puede administrarse en una cantidad de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 500 miligramos por dosis, de aproximadamente 0,05 a 55 aproximadamente 250 miligramos por dosis o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 miligramos por dosis. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto de fórmula estructural (I), por dosis, en una cantidad de aproximadamente 0,005, 0,05, 0,5, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 miligramos, incluyendo todas las dosis entre 0,005 y 500 miligramos.

60 La dosificación de una composición que contiene un inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL de fórmula estructural (I) o una composición que contiene el mismo, puede ser de aproximadamente 1 ng/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg. La dosificación de una composición puede ser en cualquier dosificación, incluyendo, pero no limitada a, 65 aproximadamente 1 µg/kg. La dosis de una composición puede ser de cualquier dosis, incluyendo, entre otras, aproximadamente 1 µg/kg, 10 µg/kg, 25 µg/kg, 50 µg/kg, 75 µg/kg, 100 µg/kg, 125 µg/kg, 150 µg/kg, 175 µg/kg, 200 µg/kg, 225 µg/kg, 250 µg/kg, 275 µg/kg, 300 µg/kg, 325 µg/kg, 350 µg/kg, 375 µg/kg, 400 µg/kg, 425 µg/kg,

450 µg/kg, 475 µg/kg, 500 µg/kg, 525 µg/kg, 550 µg/kg, 575 µg/kg, 600 µg/kg, 625 µg/kg, 650 µg/kg, 675 µg/kg, 700 µg/kg, 725 µg/kg, 750 µg/kg, 775 µg/kg, 800 µg/kg, 825 µg/kg, 850 µg/kg, 875 µg/kg, 900 µg/kg, 925 µg/kg, 950 µg/kg, 975 µg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg o
 5 200 mg/kg. Las dosificaciones anteriores son de ejemplo del caso promedio, pero puede haber casos individuales en los que se requieran dosificaciones mayores o menores y las mismas están dentro del alcance de la presente invención. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación real más adecuado para un paciente individual, que puede variar con la edad, el peso y la respuesta del paciente en particular.

10 En el tratamiento de un cáncer, un compuesto de fórmula estructural (I) puede administrarse con un agente quimioterápico y/o radiación.

Las realizaciones de la presente invención emplean radiación electromagnética de: radiación gamma (de 10^{-20} a 10^{-13} m), radiación de rayos X (de 10^{-12} a 10^{-9} m), luz ultravioleta (de 10 nm a 400 nm), luz visible (de 400 nm a
 15 700 nm), radiación infrarroja (de 700 nm a 1 mm) y radiación de microondas (de 1 mm a 30 cm).

Muchos protocolos de tratamiento del cáncer actualmente emplean radiosensibilizadores activados por radiación electromagnética, por ejemplo, rayos X. Los ejemplos de radiosensibilizadores activados por rayos X incluyen, pero no se limitan a, metronidazol, misonidazol, desmetilmisonidazol, pimonidazol, etanidazol, nimorazol, mitomicina C,
 20 RSU 1069, SR 4233, R06145, nicotinamida, 5-bromodesoxiuridina (BUdR), 5-yododesoxiuridina (IUdR), bromodesoxicitidina, fluorodesoxiuridina (FUdR), hidroxiaurea, cisplatino y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

La terapia fotodinámica (TFD) de los cánceres emplea luz visible como el activador de radiación del agente sensibilizador. Los ejemplos de radiosensibilizadores fotodinámicos incluyen los siguientes, pero no se limitan a:
 25 derivados de hematoporfirina, PHOTOFRIN®, derivados de benzoporfirina, NPe6, etioporfirina de estaño (SnET2), feorbida-a, bacterioclorofila-a, naftalocianinas, ftalocianinas, ftalocianina de cinc y análogos y derivados terapéuticamente eficaces de los mismos.

Los radiosensibilizadores pueden administrarse junto con una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos además del presente inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL, incluyendo dichos compuestos, pero no limitados a,
 30 compuestos que promueven la incorporación de radiosensibilizadores a las células diana, compuestos que controlan el flujo de agentes terapéuticos, nutrientes y/u oxígeno a las células diana, agentes quimioterápicos que actúan sobre el tumor con o sin radiación adicional u otros compuestos terapéuticamente eficaces para tratar el cáncer u
 35 otra enfermedad. Los ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que pueden usarse junto con radiosensibilizadores incluyen, pero no se limitan a, 5-fluorouracilo (5-FU), leucovorina, oxígeno, carbógeno, transfusiones de glóbulos rojos, perfluorocarbonos (por ejemplo, FLUOSOLW®-DA), 2,3-DPG, BW12C, bloqueantes de los canales de calcio, pentoxifilina, compuestos antiangiogénicos, hidralazina y L-BSO.

El agente quimioterápico puede ser cualquier agente farmacológico o compuesto que induzca la apoptosis. El agente o compuesto farmacológico puede ser, por ejemplo, una molécula orgánica pequeña, péptido, polipéptido,
 40 ácido nucleico o anticuerpo. Los agentes quimioterápicos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, antimetabolitos, hormonas y antagonistas de los mismos, productos naturales y sus derivados, radioisótopos, anticuerpos, así como productos naturales y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, un inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL de la presente invención puede administrarse con antibióticos, tales como doxorubicina y otros
 45 análogos de antraciclina, mostazas nitrogenadas, tales como ciclofosfamida, análogos de pirimidina, tales como 5-fluorouracilo, cisplatino, hidroxiaurea, taxol, y sus derivados naturales y sintéticos, y similares. Como otro ejemplo, en el caso de tumores mixtos, tales como el adenocarcinoma de mama, donde los tumores incluyen células dependientes de gonadotropina e independientes de gonadotropina, el compuesto puede administrarse junto con
 50 leuprolida o goserelina (análogos peptídicos sintéticos de LH-RH). Otros protocolos antineoplásicos incluyen el uso de un compuesto inhibidor con otra modalidad de tratamiento, por ejemplo, cirugía o radiación, también denominadas en el presente documento "modalidades antineoplásicas adjuntas". Los agentes quimioterápicos adicionales útiles en la invención incluyen hormonas y antagonistas de los mismos, radioisótopos, anticuerpos, productos naturales y combinaciones de los mismos.

55 Los ejemplos de agentes quimioterápicos útiles en un método de la presente invención se enumeran en la siguiente tabla.

TABLA 1

<u>Agentes alquilantes</u>	<u>Productos naturales</u>
<u>Mostazas nitrogenadas</u>	<u>Fármacos antimetabólicos</u>
Mecloretamina	<u>Taxanos</u>
Ciclofosfamida	Paclitaxel
Ifosfamida	Alcaloides de la vinca
Melfalán	Vinblastina (VLB)
Clorambucilo	Vincristina
Mostaza de uracilo	Vinorelbina
Temozolomida	Vindesina
<u>Nitrosoureas</u>	Taxotere® (Docetaxel)
Carmustina (BCNU)	Estramustina
Lomustina (CCNU)	Fosfato de estramustina
Semustina (Metil-CCNU)	<u>Epipodofilotoxinas</u>
Clormetina	Etopósido
Estreptozocina	Tenipósido
<u>Etilenimina/Metil-Melamina</u>	<u>Antibióticos</u>
Trietilenmelamina(TEM)	Actinomicina D
Trietilen tiofosforamida (Tiotepa)	Daunomicina (Rubidomicina)
Hexametilmelamina (HMM, Altretamina)	Doxorrubicina (Adriamicina)
<u>Sulfonatos de alquilo</u>	Mitoxantrona Idarrubicina
Busulfán	Bleomicina
Pipobromán	Plicamicina (Mitramicina)
<u>Triazinas</u>	Mitromicina-C
Dacarbazina (DTIC)	Dactinomicina
<u>Antimetabolitos</u>	Afidicolina
<u>Ácido Fólico</u>	Epirubicina
Metotrexato	Idarrubicina
Trimetrexato	Daunorrubicina
Pemetrexed (Antifolato multidirigido)	Mitramicina
<u>Análogos de pirimidina</u>	Desoxi Co-Formicina
5-Fluorouracilo	<u>Enzimas</u>
Fluorodesoxiuridina	L-Asparaginasa
Gemcitabina	L-Arginasa
Arabinósido de Citosina (Arac, Citarabina)	<u>Radiosensibilizadores</u>
5-Azacitidina	Metronidazol
2,2-difluorodesoxi-citidina	Misonidazol
Floxuridina	Desmetilmisonidazol
Pentostatina	Pimonidazol
<u>Análogos de purina</u>	Etanidazol
6-Mercaptopurina	Nimorazol
6-Tioguanina	RSU 1069
Azatioprina	EO9
2'-Desoxicoformicina (pentostatina)	RB 6145
Eritrohidroxinonil-adenina (EHNA)	<u>Antiandrógenos no esteroideos</u>
Fosfato de fludarabina	SR4233
2-Clorodesoxiadenosina (cladribina, 2-CdA)	Flutamida
<u>Inhibidores de topoisomerasa de tipo 1</u>	Nicotinamida
Camptotecina	5-Bromodesoxiuridina
Topotecán	5-Yododesoxiuridina
	Bromodesoxicidina

Irinotecán

Modificadores de la respuesta biológica

FEC-G
FEC-GM

Agentes de diferenciación

Derivados de ácido retinoico

Hormonas y Antagonistas

Adrenocorticoesteroides/antagonistas

Prednisona y equivalentes
Dexametasona
Aminoglutetimida

Progestinas

Caproato de hidroxiprogesterona
Acetato de medroxiprogesterona
Acetato de megestrol

Estrógenos

Dietilestilbestrol
Etil estradiol/equivalentes

Antiestrógenos

Tamoxifeno

Andrógenos

Propionato de testosterona
Fluoximesterona/equivalentes

Antiandrógenos

Flutamida
Análogos de la hormona liberadora de gonadotropina
Leuprolida

Agentes misceláneos

Complejos de coordinación de platino

Cisplatino
Carboplatino
Oxaliplatino
Antracenediona
Mitoxantrona

Urea sustituida

Hidroxiurea

Derivados de metilhidrazina

N-Metilhidrazina (MIH)
Procabazina

Supresores corticosuprarrenales

Mitotano (o,p'-DDD)
Aminoglutetimida

Citocinas

Interferón (α , β , γ)
Interleucina-2

Fotosensibilizadores

Derivados de hematoporfirina
PHOTOFRIN®
Derivados de benzoporfirina
Npe6
Etioporfirina de estaño (SnET2)
Feoborida-A
Bacterioclorofila-A
Naftalocianinas
Ftalocianinas
Ftalocianinas de cinc

Radiación

Rayos X
Luz ultravioleta
Radiación gamma
Luz visible
Radiación infrarroja
Radiación microondas

Los agentes que afectan a los microtúbulos interfieren con la mitosis celular y son bien conocidos en la técnica por su actividad citotóxica. Los agentes que afectan a los microtúbulos útiles en la invención incluyen, pero no se limitan a, alocolicina (NSC 406042), halicondrina B (NSC 609395), colchicinas (NSC 757), derivados de colchicinas (por ejemplo, NSC 33410), dolastatina 10 (NSC 376128), maitansina (NSC 153858), rizoxina (NSC 332598), paclitaxel (NSC 125973), derivados de TAXOL® (por ejemplo, NSC 608832), tiocolchicina (NSC 361792), tritil cisteína (NSC 83265), sulfato de vinblastina (NSC 49842), sulfato de vincristina (NSC 67574), epotilonas naturales y sintéticas incluyendo pero no limitadas a, epotilona A, epotilona B y discodermolida (véase Service, (1996) *Science*, 274: 2009) estramustina, nocodazol, MAP4 y similares. También se describen ejemplos de dichos agentes en Bulinski (1997) *J. Cell Sci.* 110: 3055-3064; Panda (1997) *Proc. Natl Acad Sci. USA* 94: 10560-10564; Muhlradt (1997) *Cancer Res.* 57: 3344-3346; Nicolaou (1997) *Nature* 397: 268-272; Vásquez (1997) *Mol. Biol. Cell.* 8: 973-985; y Panda (1996) *J. Biol. Chem.* 271: 29807-29812.

Los agentes citostáticos que pueden usarse incluyen, pero no se limitan a, hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos): 17- α -etinilestadiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, propionato de dromostanolona, testolactona, acetato de megestrol, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianiseno, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustina, acetato de medroxiprogesterona, leuprolida, flutamida, toremifeno, zoladex.

Otros agentes citostáticos son antiangiogénicos, tales como los inhibidores de la metaloproteínasa de matriz, y otros inhibidores de VEGF, tales como anticuerpos anti-VEGF y moléculas pequeñas tales como ZD6474 y SU668. También pueden utilizarse anticuerpos anti-Her2. Un inhibidor de EGFR es EKB-569 (un inhibidor irreversible). También se incluyen el anticuerpo C225 inmunoespecífico para los inhibidores de EGFR y Src.

5 También es adecuado para su uso como agente citostático CASODEX® (bicalutamida, Astra Zeneca) que hacen los carcinomas dependientes de andrógenos no proliferativos. Otro ejemplo más de un agente citostático es el antiestrógeno TAMOXIFEN®, que inhibe la proliferación o el crecimiento del cáncer de mama dependiente de estrógenos. Los inhibidores de la transducción de señales proliferativas celulares son agentes citostáticos. Los
10 ejemplos representativos incluyen inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de Her-2, inhibidores de MEK-1 cinasa, inhibidores de MAPK cinasa, inhibidores de PI3, inhibidores de Src cinasa e inhibidores de PDGF.

Los segundos agentes terapéuticos adicionales que pueden administrarse con un inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL de la presente invención se desvelan en la Publicación de Patente de los EE.UU. 2007/0027135; la Patente de los EE.UU. N.º 7.432.304; y la Publicación de Patente de los EE.UU. N.º 2010/0278921, cada una incorporada en el presente documento por referencia.

Los compuestos de la presente invención normalmente se administran en mezcla con un vehículo farmacéutico seleccionado con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica convencional. Las
20 composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención se formulan de una manera convencional usando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de compuestos de fórmula estructural (I).

Estas composiciones farmacéuticas pueden fabricarse, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, fabricación de grageas, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Cuando se administra por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de fórmula estructural (I), la composición normalmente está en forma de comprimido, cápsula, polvo, solución o elixir. Cuando se administra en forma de comprimidos, la composición puede
30 contener adicionalmente un vehículo sólido, tal como una gelatina o un adyuvante. El comprimido, la cápsula y el polvo contienen de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 95 % y, preferentemente, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 %, de un compuesto de fórmula estructural (I). Cuando se administra en forma líquida, puede añadirse un vehículo líquido, tal como agua, petróleo o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición puede contener adicionalmente solución salina fisiológica, dextrosa u otras soluciones de sacáridos o glicoles. Cuando se administra en forma líquida, la composición contiene de
35 aproximadamente el 0,1 % a aproximadamente el 90 % y, preferentemente, de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 50 %, en peso, de un compuesto de fórmula estructural (I).

Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural (I) mediante inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la composición está en forma de una solución acuosa apirógena
40 parenteralmente aceptable. La preparación de dichas soluciones parenteralmente aceptables, teniendo en cuenta el pH, la isotonicidad, la estabilidad y similares, está dentro de la experiencia en la técnica. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea contiene normalmente un vehículo isotónico.

Los compuestos de fórmula estructural (I) pueden combinarse fácilmente con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos vehículos permiten que los agentes activos se formulen en forma de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente que se ha de tratar. Las preparaciones farmacéuticas para su uso oral pueden obtenerse añadiendo el compuesto de fórmula estructural (I) a un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir los adyuvantes adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas y preparaciones de celulosa. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes.

Un compuesto de fórmula estructural (I) puede formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en
55 forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas, o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas del agente activo en forma hidrosoluble. Adicionalmente, las suspensiones de un compuesto de fórmula estructural (I) pueden prepararse como suspensiones oleosas apropiadas para inyección. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos o ésteres de ácidos grasos sintéticos. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede
65 contener estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos y permiten la preparación de soluciones altamente concentradas. Como alternativa, una presente composición puede estar en

forma de polvo para la constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril apirógena, antes del uso.

Un compuesto de fórmula estructural (I) también puede formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contengan bases de supositorio convencionales. Además de las formulaciones descritas anteriormente, el compuesto de fórmula estructural (I) también puede formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implantación (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos de fórmula estructural (I) pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico.

En particular, los compuestos de fórmula estructural (I) pueden administrarse por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, ya sea solos o en mezcla con excipientes o en forma de elixires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Dichas preparaciones líquidas pueden prepararse con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión. Los compuestos de fórmula estructural (I) también pueden inyectarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para la administración parenteral, los inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o monosacáridos, tales como manitol o glucosa, para hacer que la solución sea isotónica con la sangre.

Como una realización adicional, la presente invención incluye kits que comprenden uno o más compuestos o composiciones envasadas de una manera que facilita su uso para poner en práctica los métodos de la invención. En una realización simple, el kit incluye un compuesto o una composición descritos en el presente documento como útiles para la puesta en práctica de un método (por ejemplo, una composición que comprende un compuesto de fórmula estructural (I) y un segundo agente terapéutico opcional), envasados en un recipiente, tal como un frasco o recipiente sellado, con una etiqueta pegada al recipiente o incluida en el kit que describe el uso del compuesto o composición para poner en práctica el método de la invención. Preferentemente, el compuesto o composición se envasa en una forma de dosificación unitaria. El kit puede incluir adicionalmente un dispositivo adecuado para administrar la composición de acuerdo con la vía de administración prevista.

Los inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL anteriores poseían propiedades que impedían su desarrollo como agentes terapéuticos. De acuerdo con una característica importante de la presente invención, se sintetizaron compuestos de fórmula estructural (I) y se evaluaron como inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención normalmente tienen una afinidad de enlace (CI_{50}) a Bcl-2/Bcl-xL inferior a 100 μ M, inferior a 50 μ M, inferior a 25 μ M e inferior a 5 μ M.

Síntesis de compuestos

Los compuestos de la presente invención se prepararon como se indica a continuación. Los siguientes esquemas de síntesis son representativos de las reacciones utilizadas para sintetizar compuestos de fórmula estructural (I). Modificaciones y esquemas alternativos para preparar inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL de la invención están fácilmente dentro de las capacidades de los expertos en la materia.

Los disolventes y reactivos se obtuvieron en el mercado y se usaron sin purificación adicional. Los desplazamientos químicos (δ) de los espectros de RMN se publican como valores δ (ppm) campo abajo con respecto a un patrón interno, publicándose las multiplicidades de la forma habitual.

A menos que se indique lo contrario, todas las temperaturas están en grados Celsius.

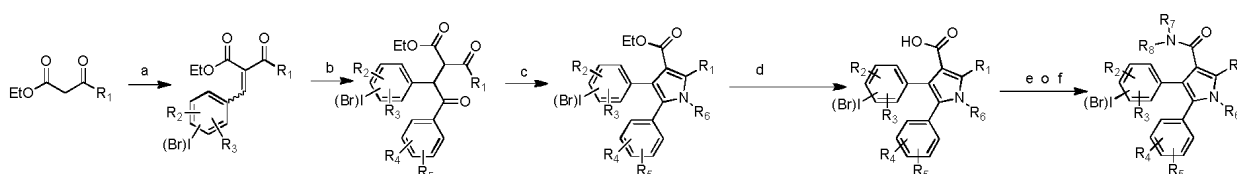
En los métodos de síntesis, los ejemplos y en toda la memoria descriptiva, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

DMF	dimetilformamida
min	minutos
CH ₂ Cl ₂ /DCM	cloruro de metileno
MeOH	metanol
Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
AcOH	ácido acético
EM	espectrometría de masas
Na ₂ CO ₃	carbonato de sodio
h	horas
NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
HCl	ácido clorhídrico

g	gramo
mol	mol
mmol	milimol
ml	mililitro
TMS	tetrametilsilano
TFA	ácido trifluoroacético
KOH	hidróxido de potasio
NH ₂ OH·HCl	clorhidrato de hidroxilamina
NaOMe	metóxido de sodio
CD ₃ OD	metanol deuterado
M	molar
KOtBu	terc-butóxido de potasio
DMSO	sulfóxido de dimetilo
N	normal
SOCl ₂	cloruro de tionilo
CD ₃ CN	acetonitrilo deuterado
TA	temperatura ambiente
DME	dimetil éter
CuI	yoduro de cobre
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
THF	tetrahidrofurano
NaOH	hidróxido de sodio
PdCl ₂ (PPh) ₃	dicloro-trifenilfosfino-paladio (II)
NEt ₃	triethylamina
CDCl ₃	cloroformo deuterado
Hz	Hercio
Ar	arilo
H ₂ O	agua
EtOH	etanol
EDC	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMAP	4-dimetilaminopiridina
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio
NCS	N-clorosuccinimida
NIS	N-yodosuccinimida
NBS	N-bromosuccinimida
NaIO ₄	peróxido de sodio
NH ₄ OAc	acetato de amonio
CAN	nitrate de cerio(IV)amonio
CH ₃ CN/MeCN	acetonitrilo
CsCO ₃	carbonato de cesio
Pd(OAc) ₂	diacetato de paladio(II)
CIPO(OEt) ₂	clorofosfato de dietilo
NaOH	hidróxido de sodio
AlCl ₃	cloruro de aluminio
(PhO) ₂ PON ₃	fosforazidato de difenilo
t-BuOH	alcohol t-butílico
NH ₃	amoníaco
MeI	yoduro de metilo
LDA	diisopropilamida de litio
BOC	dicarbonato de di-terc-butilo
AcCl	cloruro de acetilo

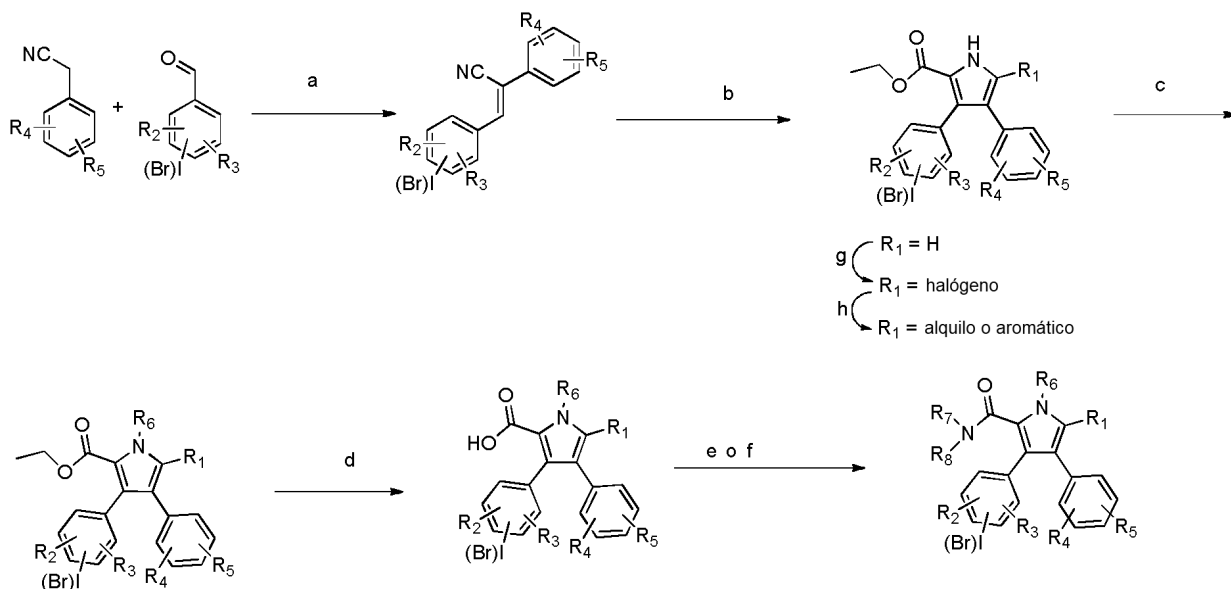
MnO ₂	dióxido de manganeso
MTBE	metil terc-butil éter
NaNO ₂	nitrito de sodio
SnCl ₂	cloruro de estaño(II)
Pd/C	paladio sobre carbono
Et ₂ NH	dietilamina
(PPh ₃) ₄ Pd	tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0)
NaN ₃	azida de sodio
n-BuLi	n-butil litio
mCPBA	ácido m-cloroperoxibenzoico
Ac ₂ O	anhídrido acético
Pd(dba) ₂	bis(dibenciliden acetona)paladio(0)
PBu ₃	tributil fosfina
NaOtBu	terc-butóxido de sodio

Esquema, núcleo 1



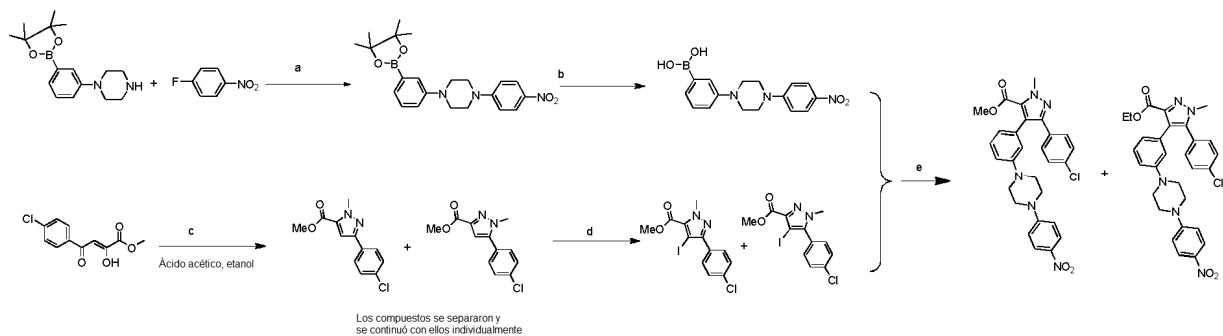
- 5 a) ArCHO, piperidina cat., AcOH cat., tolueno, reflujo; b) ArCHO, Et₃N, catalizador de tiazolio, 70 °C; c.) i. R₆NH₂, MeOH, temperatura ambiente; ii. HCl 1 M, H₂O; d) NaOH, dioxano/EtOH/H₂O, reflujo; e) R₇NHR₈, EDC, HOBt, DCM, DIPEA, temperatura ambiente; f) i. SOCl₂ reflujo 2 h ii. R₇NHR₈, DMAP, 1,2-dicloroetano, reflujo

10 **Esquema, núcleo 2**



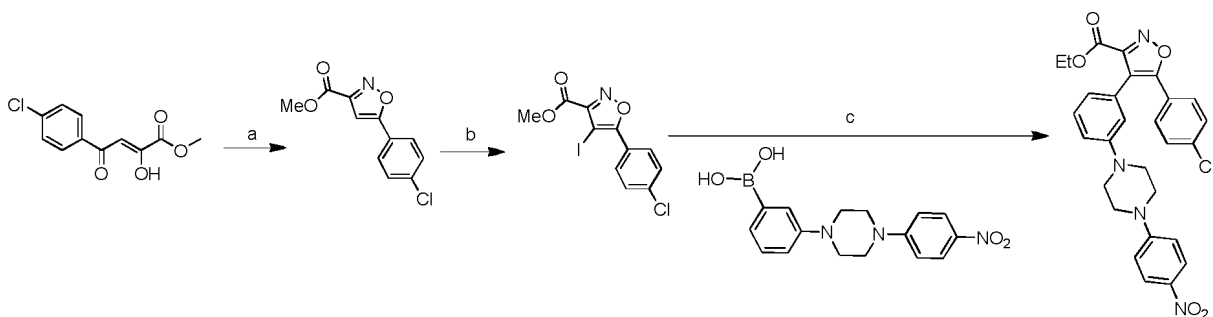
- 15 a) K₂CO₃, MeOH, reflujo; b) CNCH₂COOEt, t-BuOK; c) R₆-I, K₂CO₃; d) KOH, H₂O/THF/MeOH; e) R₇NHR₈, EDCI, HOBt, DIEA, DCM; f) i. SOCl₂ reflujo 2 h ii. R₇NHR₈, DMAP, 1,2-dicloroetano, reflujo; g) NCS o NIS o NBS, DMF TA; h) acoplamiento de Sonogashira o acoplamiento de Suzuki

Esquema, núcleo 3



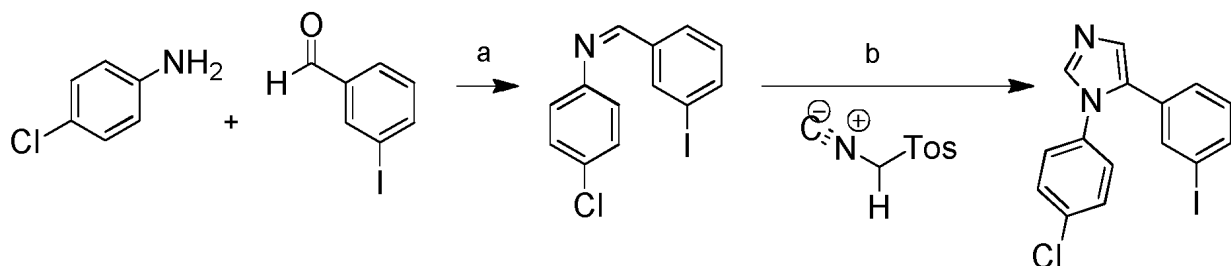
- 5 a) K_2CO_3 , DMSO, b) $NaIO_4$, NH_4OAc , c) $H_2N-NHMe$, ácido acético, etanol, d) NIS, CAN, MeCN, e) $Pd(OAc)_2$, $CsCO_3$

Esquema, núcleo 4



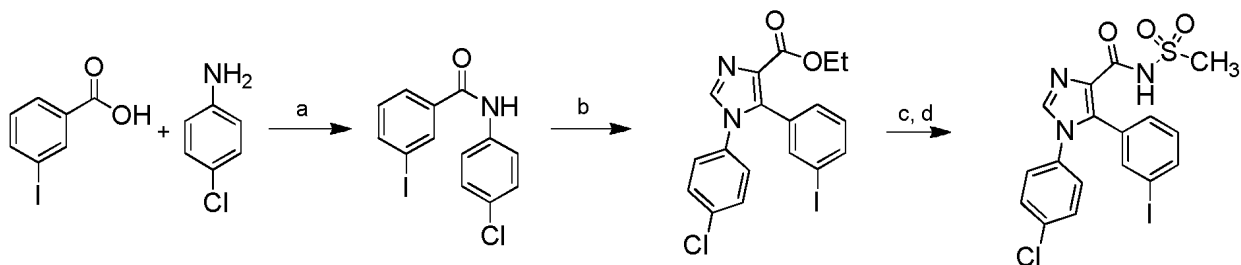
- 10 a) $HO-NH_2$, ácido acético, etanol, b) NIS, CAN, MeCN, c) $Pd(OAc)_2$, $CsCO_3$

Esquema, núcleo 5



- 15 (a) Tolueno, reflujo; (b) K_2CO_3 , MeOH/DME

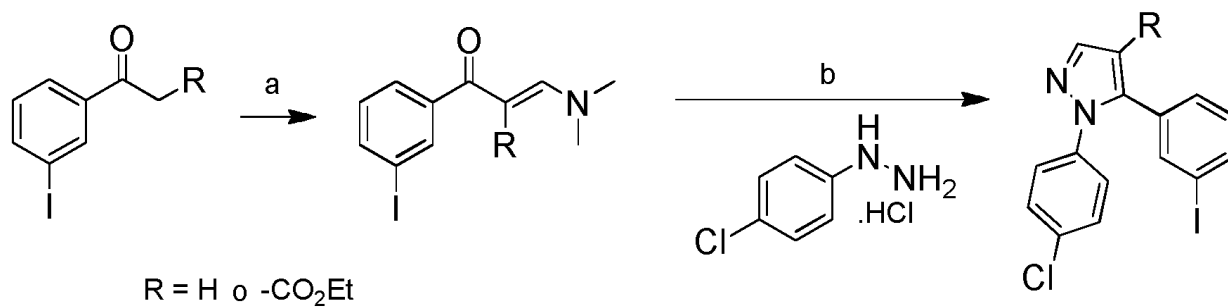
Esquema, núcleo 6



- 20 (a) EDCI, HOBT, CH_2Cl_2 , DIEA; (b) (i) $KOtBu$, THF, $CIPO(OEt)_2$ (ii) isocianoacetato de etilo; (c) NaOH, dioxano:EtOH:H₂O (1:1:1) a reflujo 2 h; (d) (i) $SOCl_2$, reflujo 2 h (ii) 1,2-dicloroetano, metilsulfonamida reflujo durante la noche

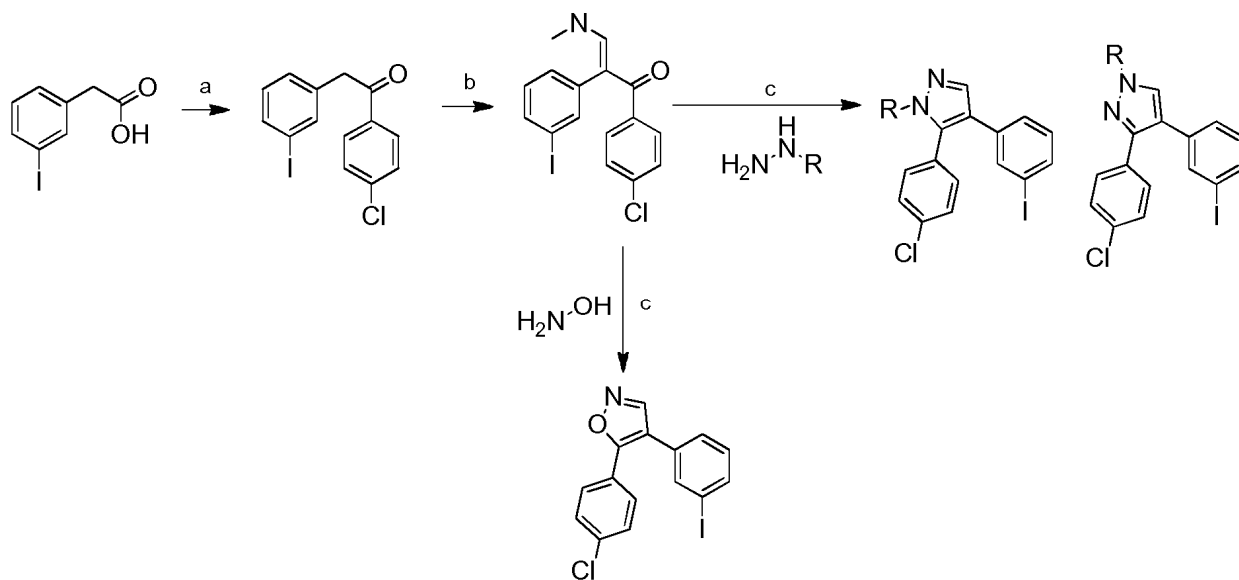
25

Esquema, núcleo 7



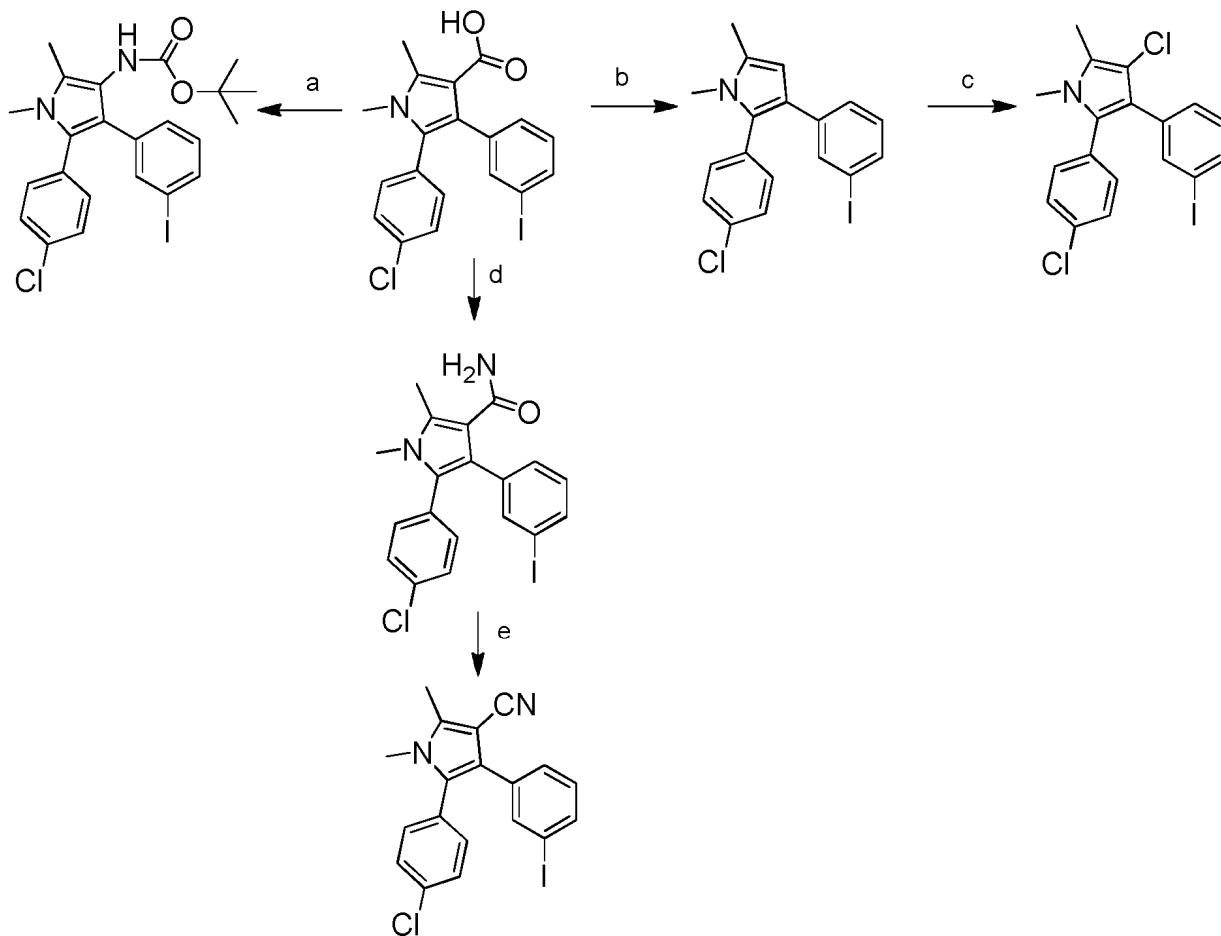
5 (a) N,N-dimetilformamida dimetil acetal, tolueno, reflujo; (b) Etanol, reflujo

Esquema, núcleo 8,9



10 (a) (i) SOCl₂, reflujo, 2 h (ii) clorobenceno, AlCl₃ 0 °C, 1 h; (b) N,N-dimetilformamida dimetil acetal, tolueno, reflujo; (c) Etanol, reflujo

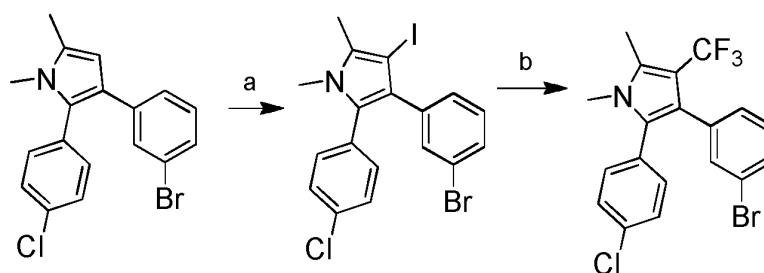
Esquema, núcleo 10



- 5 (a) (i) $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$, THF, TA durante la noche (ii) t-BuOH, Tolueno, reflujo durante la noche; (b) CH_2Cl_2 , TFA, TA 30 min; (c) NCS, DMF, TA 2 h; (d) EDCI, HOBT, DIEA, CH_2Cl_2 , 0,5 M, NH_3 en dioxano; (e) anhídrido trifluoroacético, piridina, dioxano 0 °C a TA

10

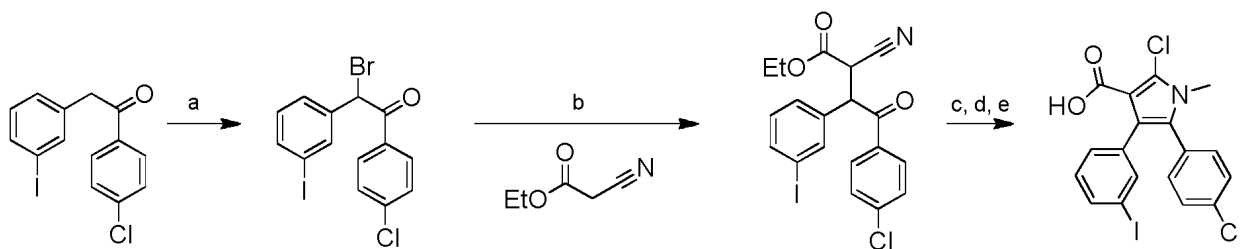
Esquema, núcleo 11



- (a) NIS, DMF, TA durante la noche; (b) Metil-2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato, CuI, DMF 80 °C durante la noche

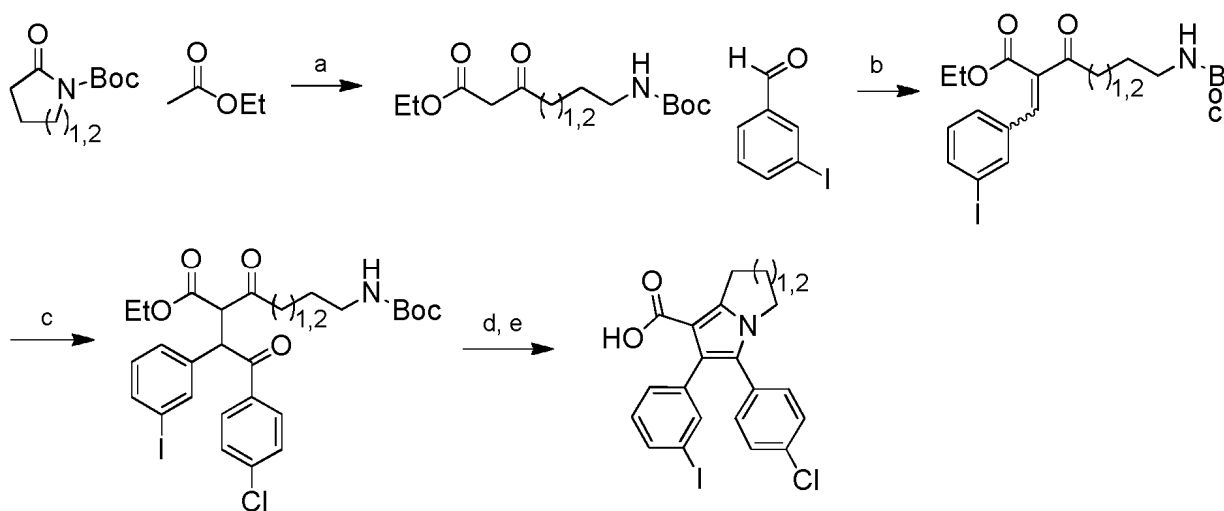
15

Esquema, núcleo 12



- 5 (a) CH_2Cl_2 , Br_2 , AcOH ; (b) K_2CO_3 , Acetona, TA; (c) HCl 4,0 M en dioxano; (d) K_2CO_3 , DMF, MeI, TA; (e) NaOH , dioxano:EtOH: H_2O (1:1:1) reflujo durante la noche

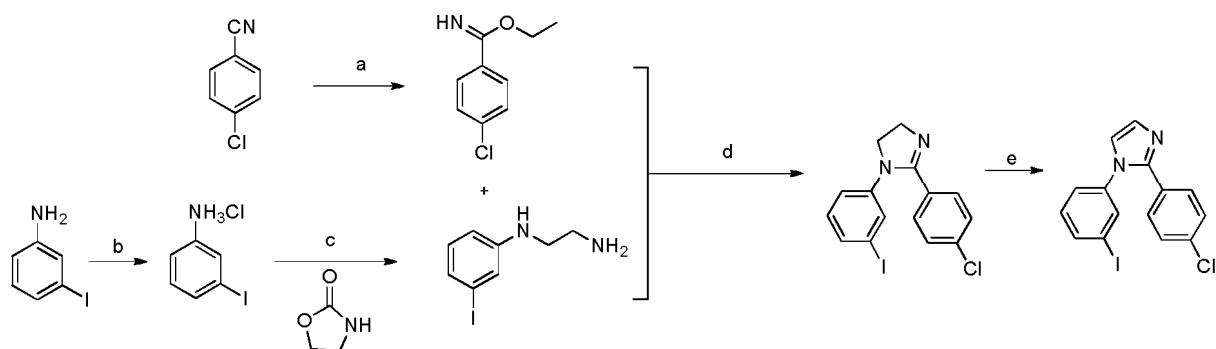
Esquema, núcleo 13



- 10 (a) LDA, THF -78°C - TA; (b) Tolueno, piperidina, AcOH reflujo durante la noche; (c) 4-clorobenzaldehído, catalizador de tiazolio, Et_3N , 70°C durante la noche; (d) CH_2Cl_2 , TFA; (e) NaOH , dioxano:EtOH: H_2O (1:1:1) reflujo durante la noche

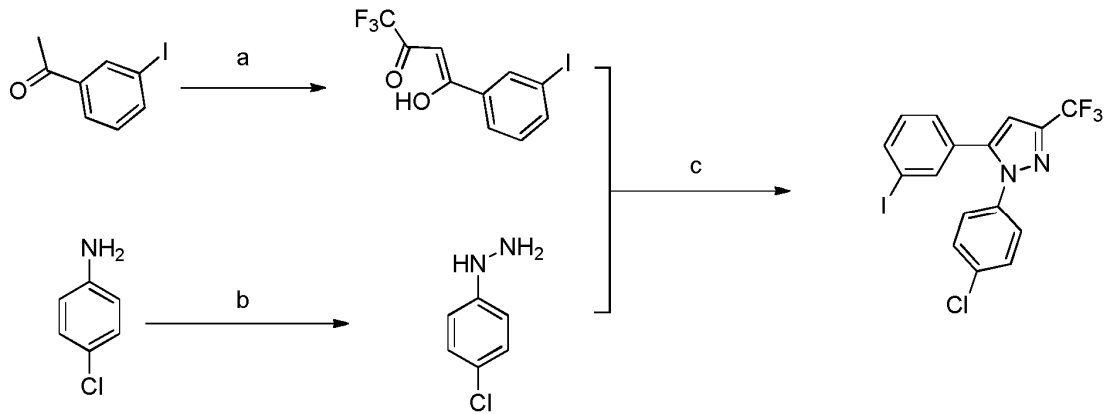
15

Esquema, núcleo 14

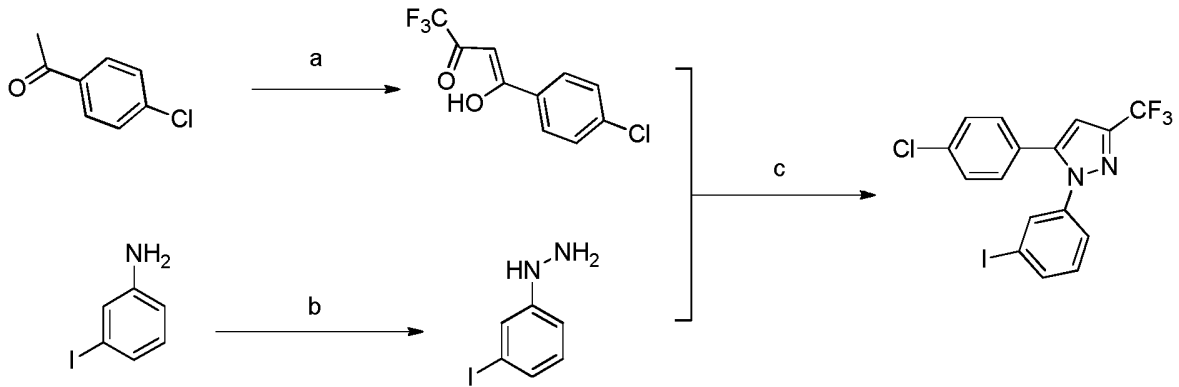


- 20 a) AcCl , EtOH; b) HCl ; c) calor, 16 h; d) i. AcOH , ii. NaHCO_3 ; e) MnO_2

Esquema, núcleo 15



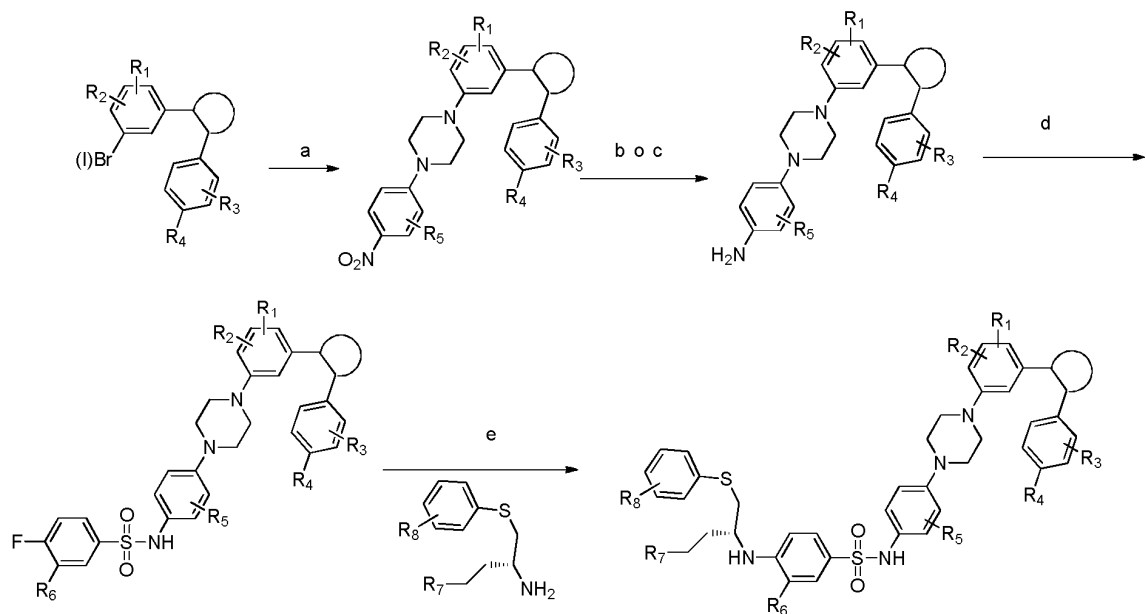
5 a) NaOMe, MTBE; b) NaNO₂, SNCl₂, HCl; c) EtOH, reflujo



10 a) NaOMe, MTBE; b) NaNO₂, SNCl₂, HCl; c) EtOH, reflujo

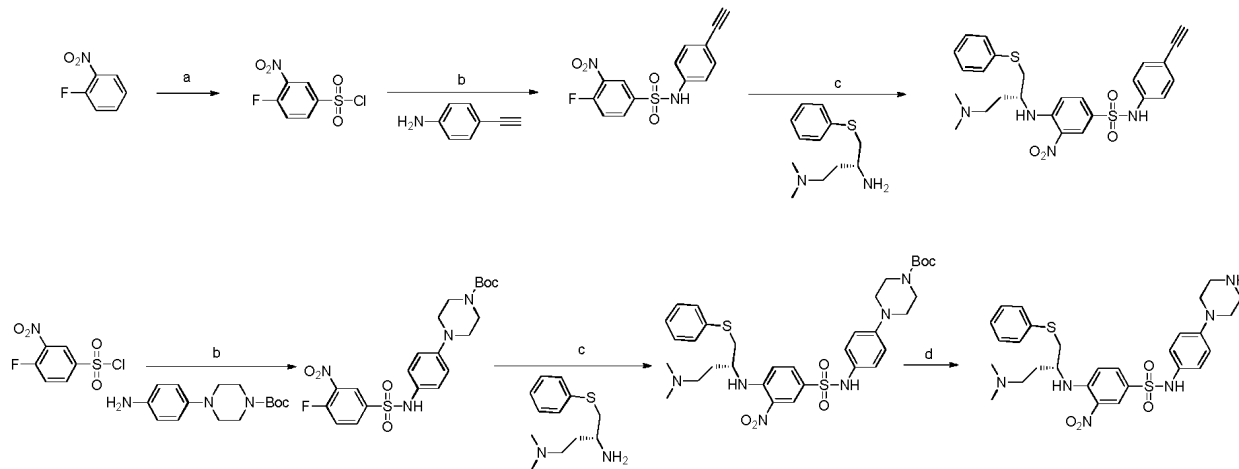
10

Esquema general 1



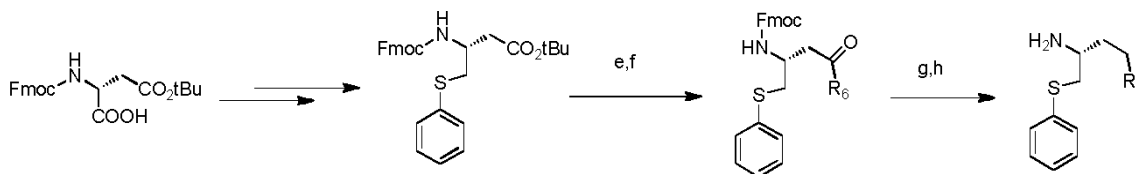
15 a) 1-(4-Nitrofenil)piperazina, CuI, L-prolina, K₂CO₃, DMSO, 100 °C; b) Fe, HCl, EtOH/H₂O, 65 °C; c) H₂, Pd/C; d) ArSO₂Cl, piridina, 0 °C; h) DIPEA, DMF, temperatura ambiente;

Esquema general 2



a) HOSO₂Cl, b) piridina; c) DIEA, DMF; d) TFA

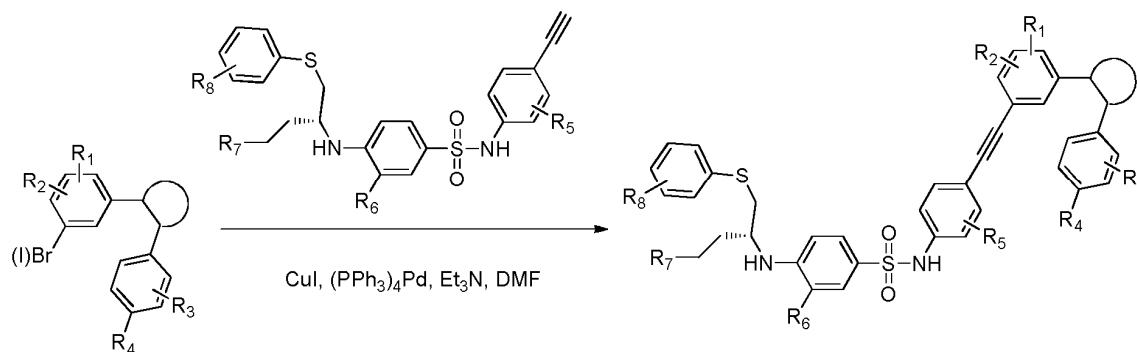
5



e) HCl 4 M, Dioxano, temperatura ambiente; f) aminas, EDC, HOBt, DIPEA, DCM, temperatura ambiente; g) Et₂NH, CH₃CN, temperatura ambiente; h) BH₃, THF

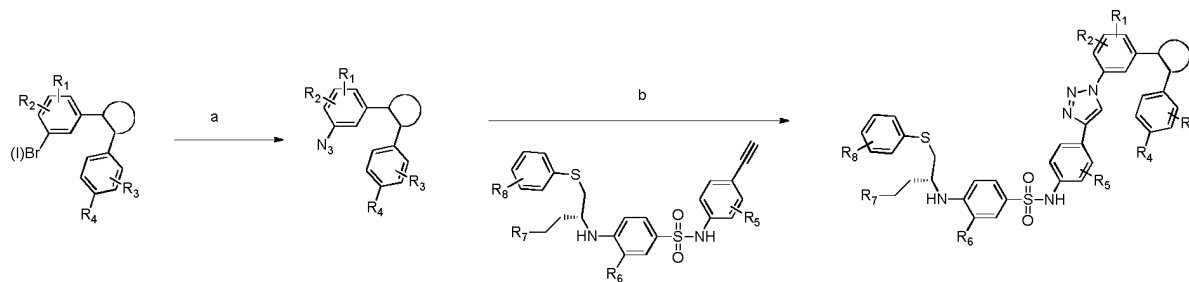
10

Esquema general 3, triple enlace como enlazador



15

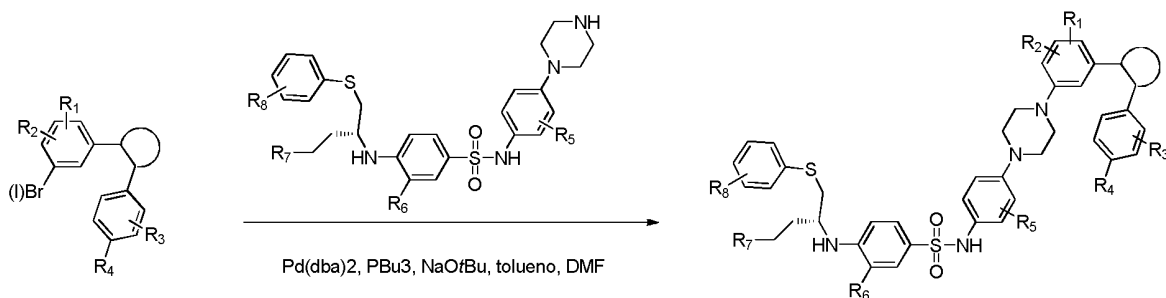
Esquema general 4, trizol como enlazador



a) NaN₃, CuI, L-Prolina, DMSO; b) CuSO₄, ascorbato de sodio, t-BuOH, H₂O

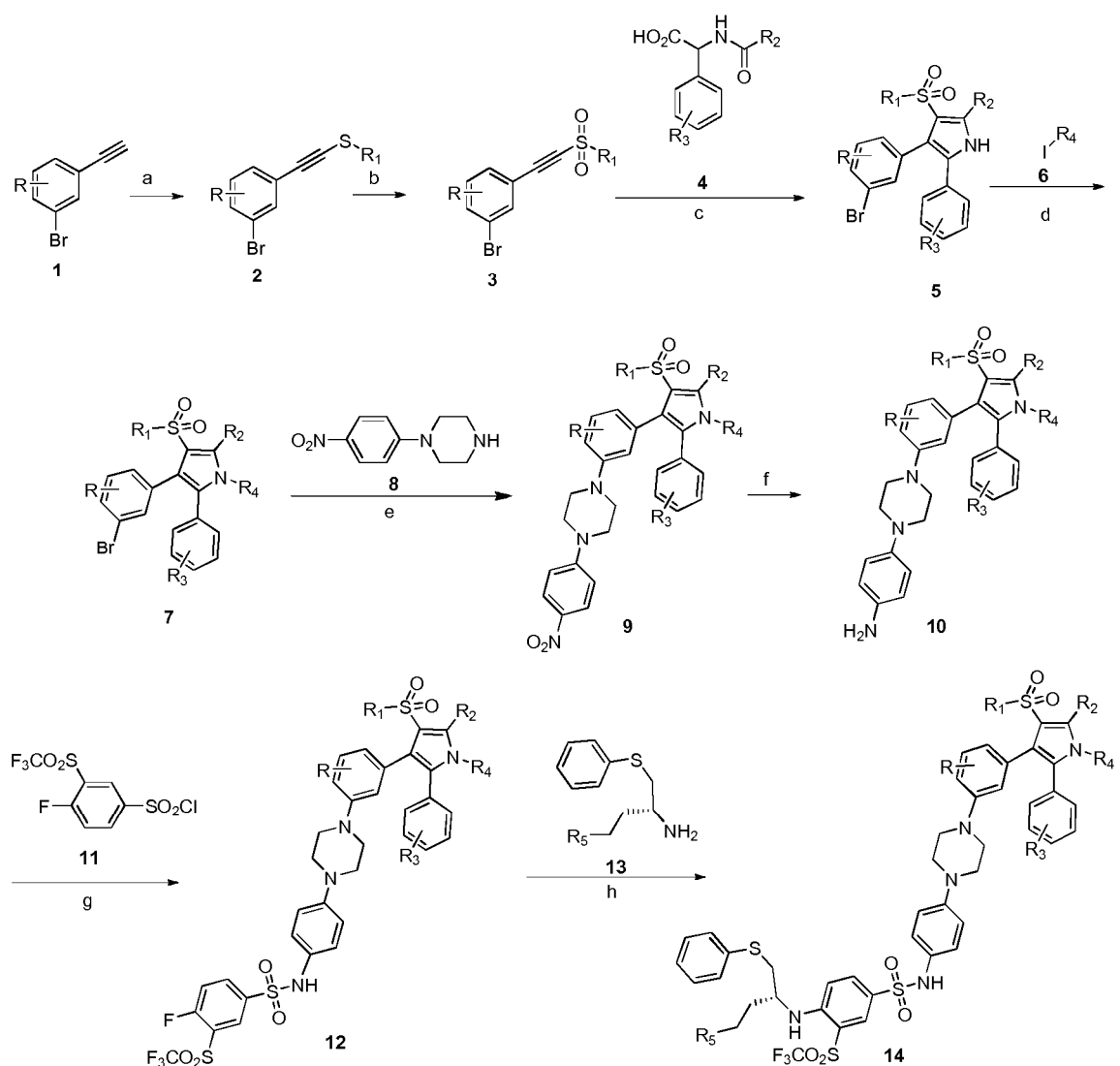
20

Esquema general 4, piperazina como enlazador



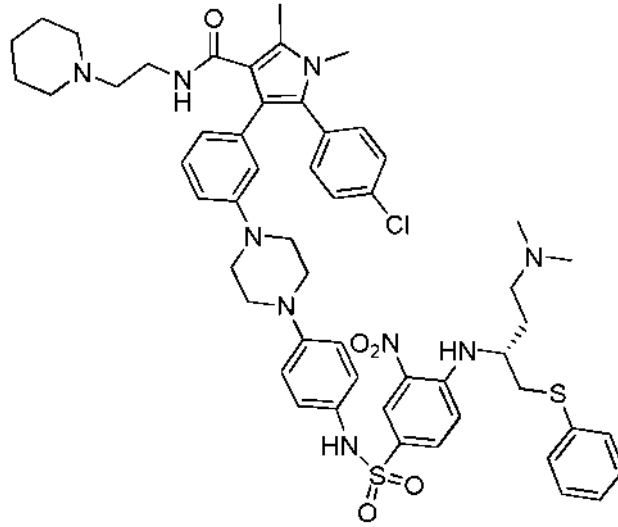
5

Esquema general 5, compuestos de alquilsulfonilo



10 Reactivos y condiciones: a) i) nBuLi, -78 °C, THF; ii) R₁SSR₁, THF; iii) 1-(bromometil)-4-nitrobenzono, THF; b) mCPBA (2 eq.), CH₂Cl₂, 0-25 °C; c) **4**, Ac₂O, 120 °C, 2 h; d) **6**, NaH, DMF; e) **8**, CuI, L-prolina, K₂CO₃, 120 °C, durante la noche; f) Pd/C, H₂, MeOH; g) **11**, piridina; h) **13**, DIPEA, DMF.

Compuesto 136

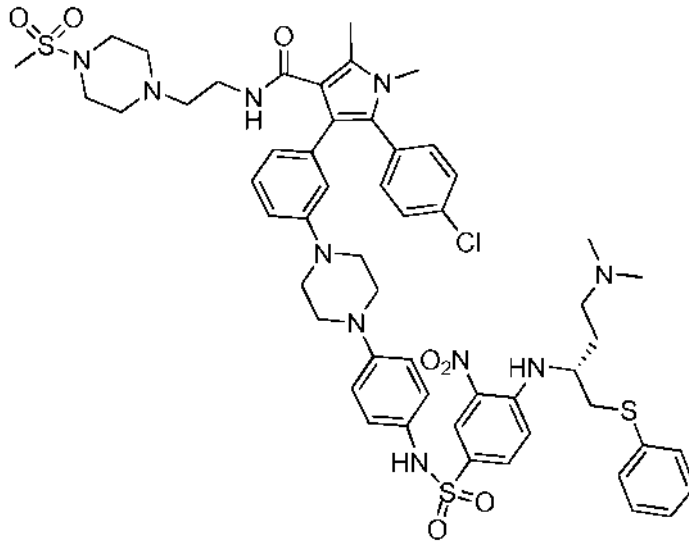


5

Fórmula química: C₅₄H₆₄ClN₉O₅S₂
 Masa Exacta: 1017,42
 Peso molecular: 1018,73

10 EM: 1019,50; RMN-¹H (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,30 (d, J = 2,0, 1H), 7,61 (dd, J = 2, 9 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 3H), 7,24-7,11 (m, 5H), 7,08-7,01 (m, 4H), 6,99-6,83 (m, 4H), 6,70-6,63 (m, 2H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 11H), 3,24-3,08 (m, 12H), 2,87 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,36-2,14 (m, 2H) 1,96-1,60 (m, 6H)

Compuesto 135



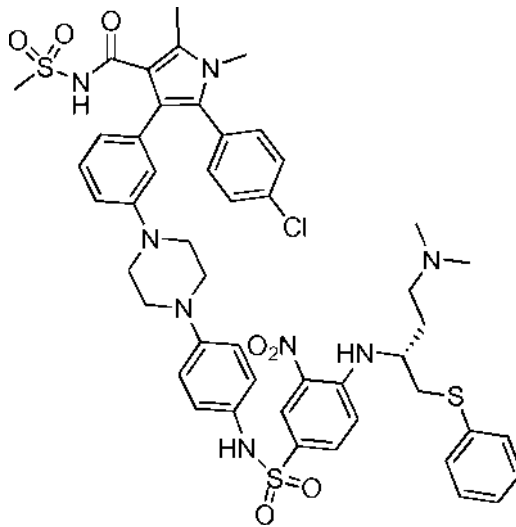
15

Fórmula química: C₅₄H₆₅ClN₁₀O₇S₃
 Masa Exacta: 1096,39
 Peso molecular: 1097,80

20 EM: 1098,42; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,43 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 4H), 7,17-7,11 (m, 4H), 7,07-7,02 (m, 4H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,80-6,75 (m, 2H), 6,67-6,64 (m, 2H), 3,42-3,41 (m, 5H), 3,30-3,11 (m, 15H), 2,82 (s, 6H), 2,79 (s, 3H), 2,73-2,60 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,42-2,07 (m, 2H)

25

Compuesto 133

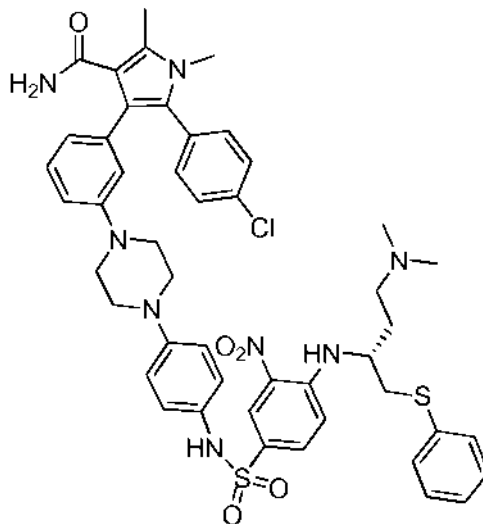


5

Fórmula química: $C_{48}H_{53}ClN_8O_7S_3$
 Masa exacta: 984,29
 Peso molecular: 985,63

10 EM = 986,58; RMN- 1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,21-7,15 (m, 5H), 7,10-7,03 (m, 5H), 7,00-6,93 (m, 3H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,88 (sa, 1H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,15-4,02 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 2,54 (s, 3H), 2,28-2,12 (m, 2H)

Compuesto 132



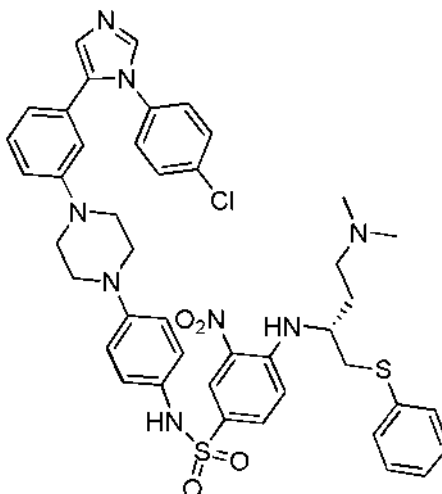
15

Fórmula química: $C_{47}H_{51}ClN_8O_5S_2$
 Masa exacta: 906,31
 Peso molecular: 907,54

20

EM = 907,67; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,3, 9,1 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 4H), 7,19-7,13 (m, 4H), 7,10-7,03 (m, 4H), 6,95-6,86 (m, 3H), 6,78-6,76 (m, 3H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 9H), 3,17-3,11 (m, 3H), 2,82 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 2,40-2,08 (m, 2H)

Compuesto 131

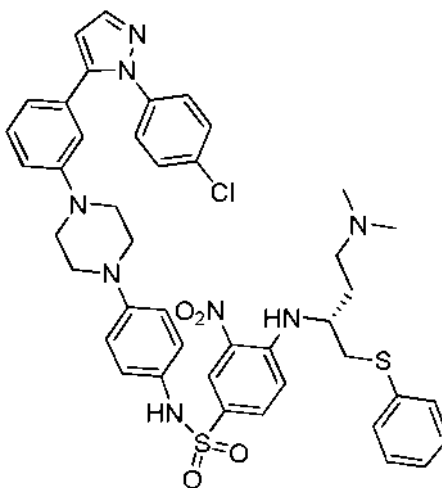


5

Fórmula química: C₄₃H₄₅ClN₈O₄S₂
 Masa exacta: 836,27
 Peso molecular: 837,45

10 EM = 837,50; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 9,32 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,60 (dd, J = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,16 (m, 3H), 7,12-7,00 (m, 6H), 7,00-6,90 (m, 3H), 6,80-6,71 (m, 2H), 4,19-4,04 (m, 1H), 3,28-3,12 (m, 12H), 2,87 (s, 6H), 2,35-2,09 (m, 2H)

Compuesto 130



15

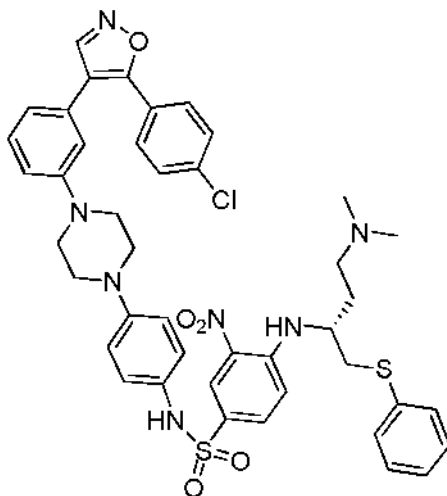
Fórmula química: C₄₃H₄₅ClN₈O₄S₂
 Masa exacta: 836,27
 Peso molecular: 837,45

20

EM = 837,50; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28-7,24 (m, 3H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,09-7,05 (m, 4H), 7,02-6,98 (m, 3H), 6,95-6,90 (m, 2H), 6,78-6,76 (m, 2H), 6,60 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,15-4,03 (m, 1H), 3,28-3,12 (m, 10H), 2,87 (s, 6H), 2,31-2,09 (m, 2H)

25

Compuesto 129



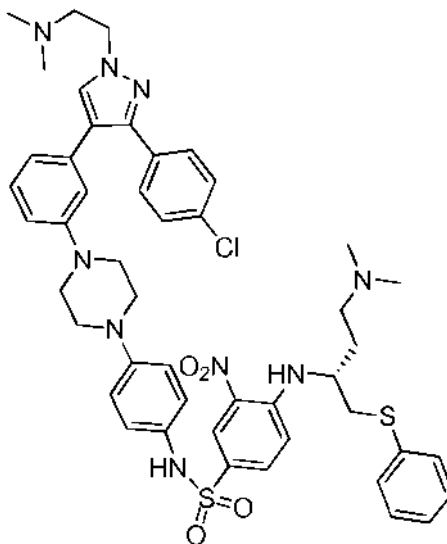
5

Fórmula química: C₄₃H₄₄ClN₇O₅S₂
 Masa exacta: 837,25
 Peso molecular: 838,44

10 EM = 839,33; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,64 (dd, J = 2,3, 9,1 Hz, 1H), 7,61-7,58 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 3H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,17-7,10 (m, 5H), 7,50-7,01 (m, 3H), 6,98-6,91 (m, 2H), 6,78 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 9H), 3,28-3,11 (m, 4H), 2,82 (s, 6H), 2,37-2,09 (m, 2H)

Compuesto 128

15

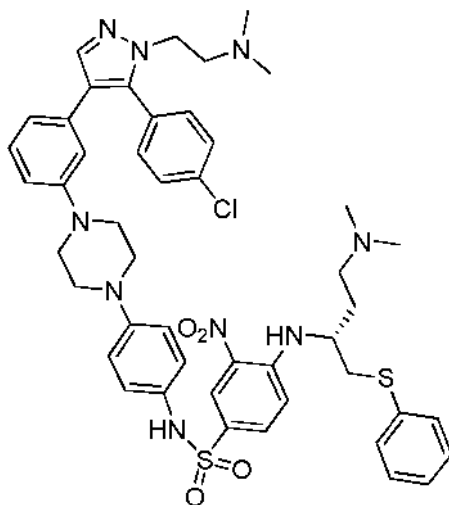


Fórmula química: C₄₇H₅₄ClN₉O₄S₂
 Masa exacta: 907,34
 Peso molecular: 908,57

20

EM = 908,25

Compuesto 127



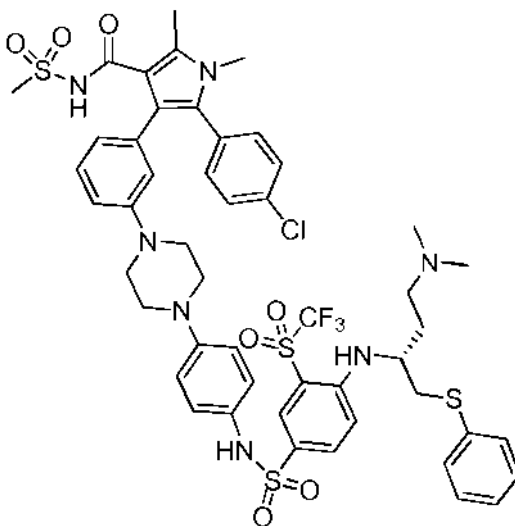
5

Fórmula química: C₄₇H₅₄ClN₉O₄S₂
 Masa exacta: 907,34
 Peso molecular: 908,57

10 EM = 908,25; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,17-7,05 (m, 5H), 7,02-6,95 (m, 3H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,76-6,71 (m, 3H), 6,67-6,60 (m, 3H), 4,48 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,50 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,15-2,95 (m, 11H), 2,69 (s, 6H), 2,66 (s, 6H), 2,21-1,96 (m, 4H)

Compuesto 126

15

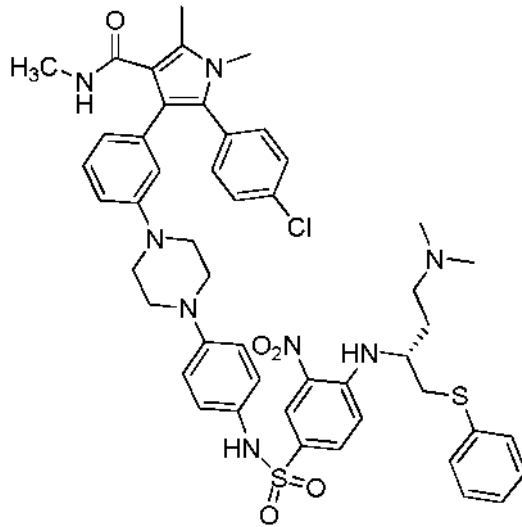


Fórmula química: C₄₉H₅₃ClF₃N₇O₇S₄
 Masa exacta: 1071,25
 Peso molecular: 1072,70

20

25 EM = 1073,42; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,2, 9,2 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 6H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,02 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,92-6,85 (m, 3H), 6,74-6,63 (m, 3H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,28-3,18 (m, 9H), 3,15-3,00 (m, 5H), 2,80 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,34-2,17 (m, 1H), 2,11-1,93 (m, 1H)

Compuesto125



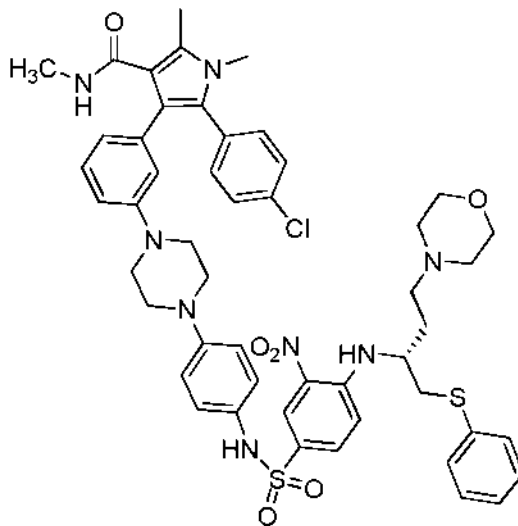
5

Fórmula química: $C_{48}H_{53}ClN_8O_5S_2$
 Masa exacta: 920,33
 Peso molecular: 921,57

10 EM = 922,50; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,3, 9,1 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 4H), 7,19-7,11 (m, 4H), 7,10-7,00 (m, 5H), 6,90-6,79 (m, 3H), 6,76 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,67-6,65 (m, 2H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,24-3,06 (m, 13H), 2,82 (s, 6H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,32-2,09 (m, 2H)

15

Compuesto 124



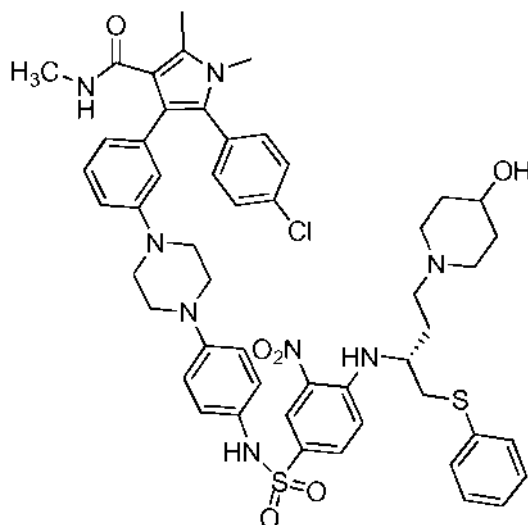
Fórmula química: $C_{50}H_{55}ClN_8O_6S_2$
 Masa exacta: 962,34
 Peso molecular: 963,60

20

EM = 964,50; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 4H), 7,20-7,11 (m, 4H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,90-6,81 (m, 3H), 6,74-6,66 (m, 3H), 4,09-4,00 (m, 1H), 3,94 (sa, 4H), 3,42 (s, 3H), 3,27-3,10 (m, 14H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,38-2,11 (m, 2H)

25

Compuesto 123



5

Fórmula química: $C_{51}H_{57}ClN_8O_6S_2$

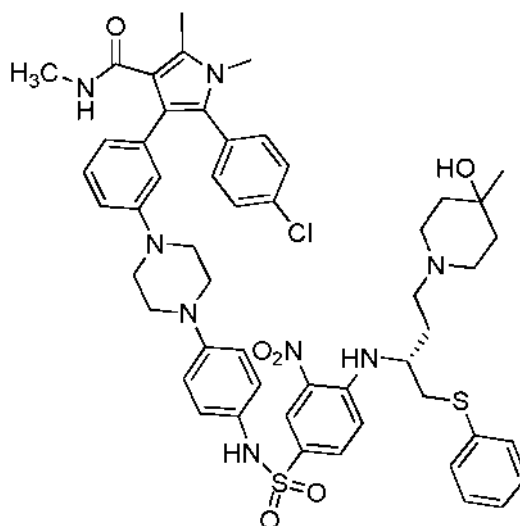
Masa exacta: 976,35

Peso molecular: 977,63

10

EM = 978,75; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,44 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 4H), 7,20-7,12 (m, 4H), 7,10-7,04 (m, 4H), 6,93-6,82 (m, 3H), 6,76 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,70-6,67 (m, 2H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,29-3,02 (m, 15H), 2,67 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,89-1,82 (m, 6H)

Compuesto 122



15

Fórmula química: $C_{52}H_{59}ClN_8O_6S_2$

Masa exacta: 990,37

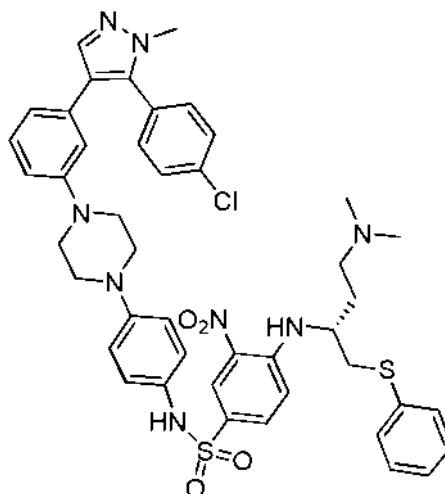
Peso molecular: 991,66

20

EM = 992,75; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 4H), 7,19-7,12 (m, 4H), 7,07-7,03 (m, 4H), 6,88-6,74 (m, 4H), 6,66-6,63 (m, 2H), 4,11-4,01 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,29-3,06 (m, 14H), 2,66 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,37-2,09 (m, 3H), 2,03-1,65 (m, 5H), 1,30 (s, 3H)

25

Compuesto 121

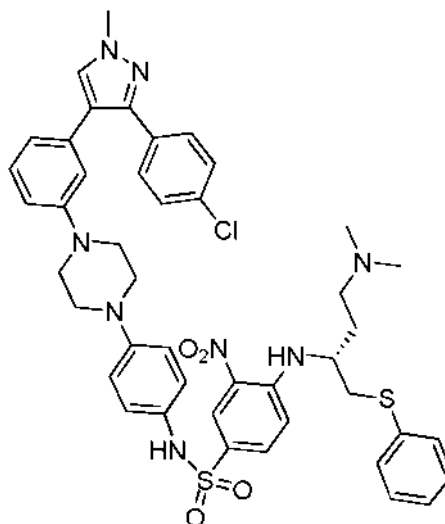


5

Fórmula química: $C_{44}H_{47}ClN_8O_4S_2$
 Masa exacta: 850,29
 Peso molecular: 851,48

10 EM = 851,58; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29-7,21 (m, 5H), 7,16-7,11 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,92-6,74 (m, 6H), 4,11-4,04 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,28-3,10 (m, 12H), 2,82 (s, 6H), 2,36-2,08 (m, 2H)

Compuesto 120



15

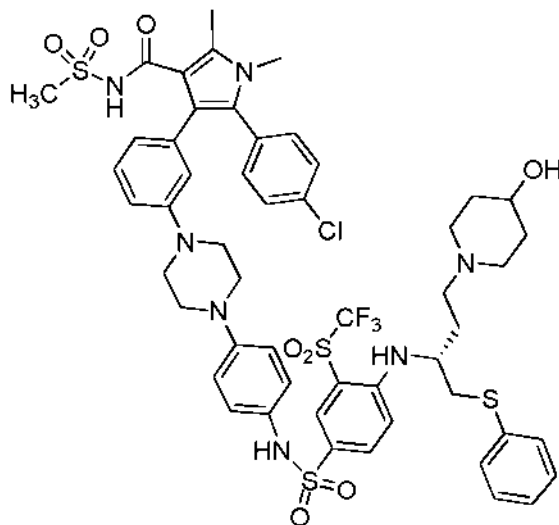
Fórmula química: $C_{44}H_{47}ClN_8O_4S_2$
 Masa exacta: 850,29
 Peso molecular: 851,48

20

EM = 851,33; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,45 (sa, 1H), 7,72-7,64 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29-6,99 (m, 10H), 6,87-6,68 (m, 6H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,34-3,00 (m, 12H), 2,81 (s, 6H), 2,37-2,04 (m, 2H)

25

Compuesto 119



5

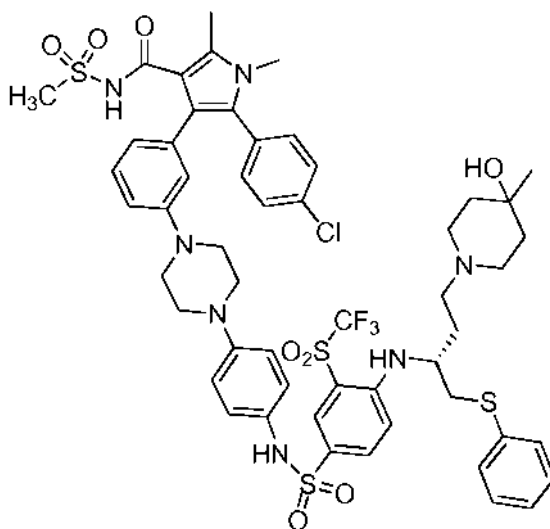
Fórmula química: C₅₂H₅₇ClF₃N₇O₈S₄

Masa exacta: 1127,28

Peso molecular: 1128,76

10 EM = 1129,58; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 6H), 7,10-7,05 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,93-6,85 (m, 3H), 6,77-6,68 (m, 2H), 6,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,10 (sa, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,29-3,18 (m, 12H), 3,17-2,96 (m, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,36-1,81 (m, 6H)

Compuesto 118



15

Fórmula química: C₅₃H₅₉ClF₃N₇O₈S₄

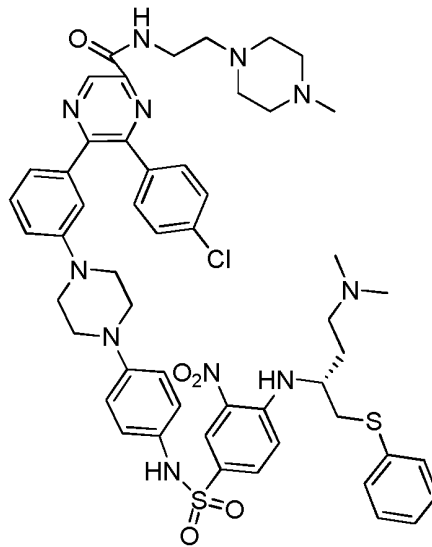
Masa exacta: 1141,29

Peso molecular: 1142,79

20

25 EM = 1143,75; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,29-7,22 (m, 6H), 7,10-7,06 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 2H), 6,94-6,85 (m, 3H), 6,77-6,68 (m, 2H), 6,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,34-3,18 (m, 13H), 3,16-2,98 (m, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,35-1,70 (m, 6H), 1,29 (s, 3H)

Compuesto 209

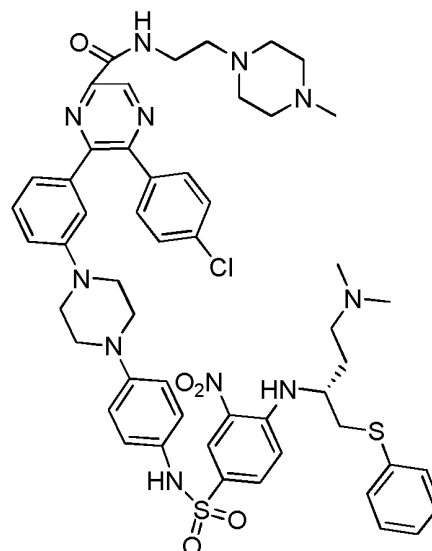


5

Fórmula química: $C_{52}H_{60}ClN_{11}O_5S_2$
 Masa exacta: 1017,39
 Peso molecular: 1018,69

10 EM = 1018,25; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 9,32 (s, 1H), 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,3, 9,1, Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 7,33-7,30 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 3H), 7,19-7,10 (m, 3H), 7,07-6,97 (m, 3H), 6,94-6,83 (m, 3H), 6,80-6,76 (m, 1H), 4,17-4,02 (m, 2H), 3,29-3,05 (m, 11H), 2,86-2,69 (m, 11H), 2,39-2,00 (m, 6H)

Compuesto 134



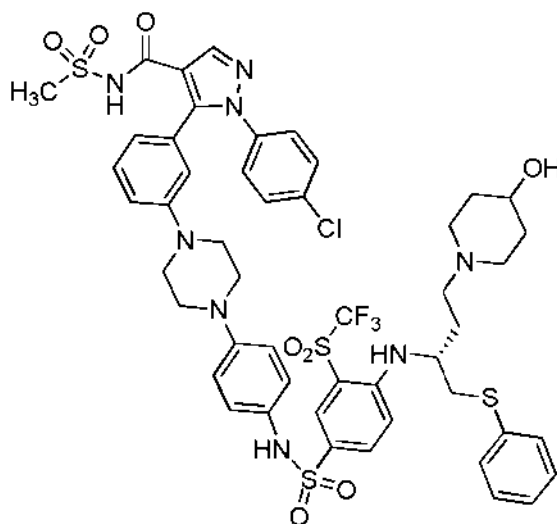
15

Fórmula química: $C_{52}H_{60}ClN_{11}O_5S_2$
 Masa exacta: 1017,39
 Peso molecular: 1018,69

20

EM = 1019,17; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 9,32 (s, 1H), 8,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,68-7,62 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 4H), 7,21-6,95 (m, 8H), 6,91-6,73 (m, 4H), 4,17-4,07 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,24-3,04 (m, 12H), 2,86-2,70 (m, 11H), 2,37-2,10 (m, 6H)

Compuesto 117

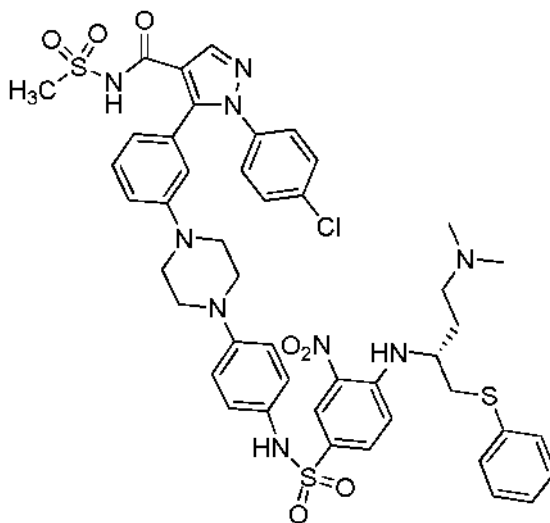


5

Fórmula química: $C_{49}H_{52}ClF_3N_8O_8S_4$
 Masa exacta: 1100,24
 Peso molecular: 1101,69

10 EM = 1102,75; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,24 (s, 1H), 8,00 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,1, 9,2 Hz, 1H), 7,35-7,23 (m, 8H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,07-6,93 (m, 6H), 6,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,10 (sa, 1H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,36-2,94 (m, 17H), 2,37-1,79 (m, 6H)

Compuesto 116



15

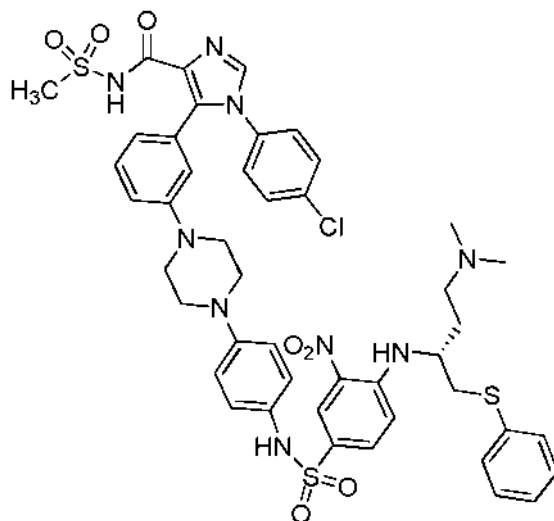
Fórmula química: $C_{45}H_{48}ClN_9O_7S_3$
 Masa exacta: 957,25
 Peso molecular: 958,57

20

EM = 959,83; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,0, 9,1 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 5H), 7,18-7,01 (m, 8H), 6,97-6,91 (m, 3H), 6,79-6,72 (m, 2H), 4,15-4,05 (m, 1H), 3,35-3,04 (m, 15H), 2,81 (s, 6H), 2,37-2,08 (m, 2H)

25

Compuesto 115



5

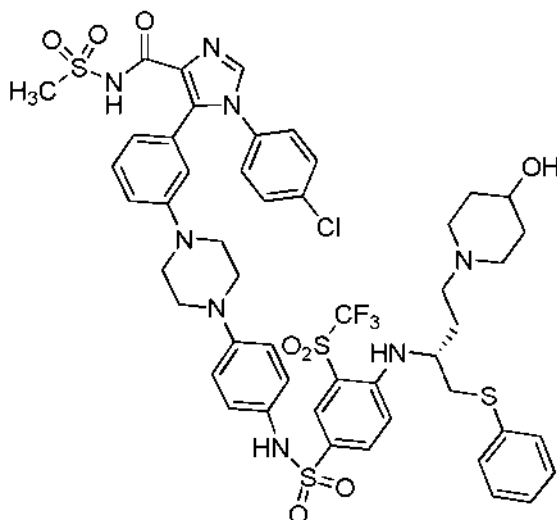
Fórmula química: C₄₅H₄₈ClN₉O₇S₃

Masa exacta: 957,25

Peso molecular: 958,57

10 EM = 959,42; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 2,1, 9,1 z, 1H), 7,36 (d, J = 9,0, 2H), 7,28-7,06 (m, 10H), 7,00-6,91 (m, 4H), 6,77 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,30-3,05 (m, 12H), 2,81 (s, 6H), 2,36-2,08 (m, 2H)

Compuesto 114



15

Fórmula química: C₄₉H₅₂ClF₃N₈O₈S₄

Masa exacta: 1100,24

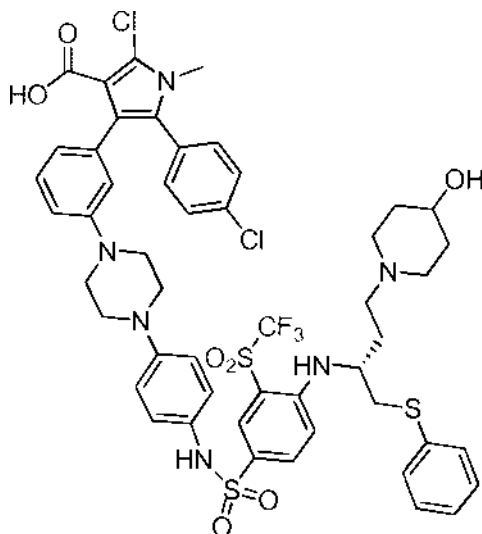
Peso molecular: 1101,69

20

EM = 1101,67; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,00 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 4H), 7,29-7,18 (m, 4H), 7,10-6,93 (m, 5H), 6,89-6,83 (m, 3H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,17 (sa, 1H), 3,93-3,87 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,21 (s, 7H), 3,13-2,99 (m, 5H), 2,38-1,81 (m, 7H)

25

Compuesto 113

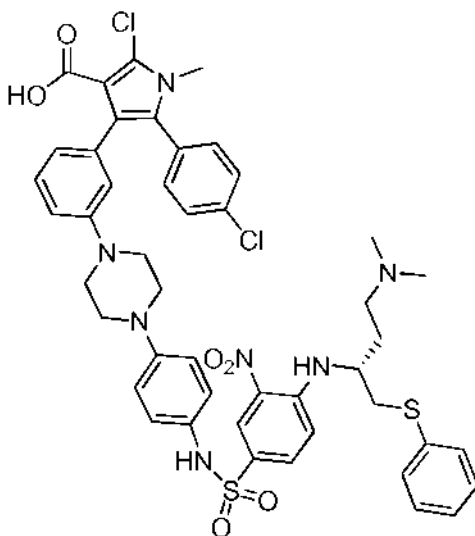


5

Fórmula química: $C_{50}H_{51}Cl_2F_3N_6O_7S_3$
 Masa exacta: 1070,23
 Peso molecular: 1072,07

10 EM = 1072,83; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,30-7,22 (m, 5H), 7,16-7,02 (m, 5H), 6,91-6,75 (m, 5H), 6,64 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,10 (sa, 1H), 4,00-3,87 (m, 2H), 3,52 (s, 3H), 3,32-3,19 (m, 9H), 3,13-2,98 (m, 5H), 2,85-2,62 (m, 1H), 2,36-1,81 (m, 6H)

Compuesto 112



15

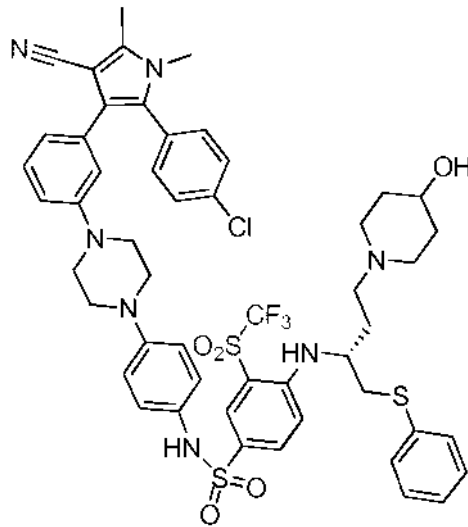
Fórmula química: $C_{46}H_{47}Cl_2N_7O_6S_2$
 Masa exacta: 927,24
 Peso molecular: 928,94

20

EM = 929,83; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,3, 9,1 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 4H), 7,17-7,12 (m, 4H), 7,10-7,05 (m, 4H), 6,92-6,87 (m, 3H), 6,82-6,80 (m, 1H), 6,76 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,28-3,08 (m, 12H), 2,81 (s, 6H), 2,35-2,08 (m, 2H)

25

Compuesto 111



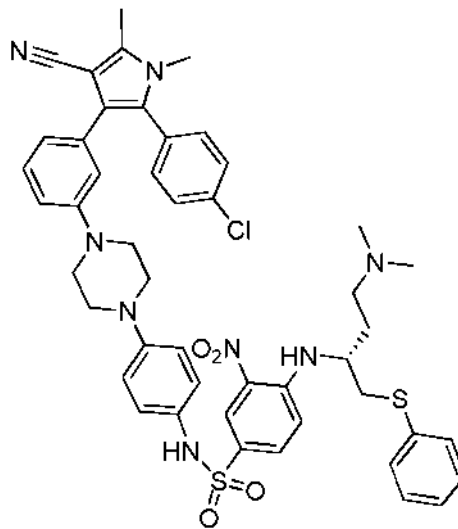
5

Fórmula química: $C_{51}H_{53}ClF_3N_7O_5S_3$
 Masa exacta: 1031,29
 Peso molecular: 1032,65

10 EM = 1033,50; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,02 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,38-7,33 (m, 3H), 7,27-7,24 (m, 3H), 7,20-7,12 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,89-6,81 (m, 5H), 6,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,10 (sa, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,28-3,15 (m, 9H), 3,14-2,91 (m, 6H), 2,82-2,62 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,39-1,27 (m, 6H)

Compuesto 110

15



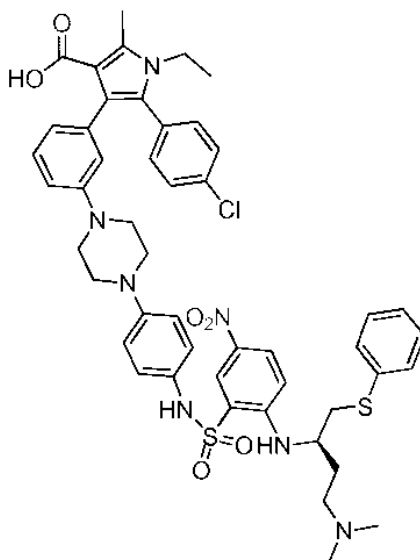
Fórmula química: $C_{47}H_{49}ClN_8O_4S_2$
 Masa exacta: 888,30
 Peso molecular: 889,53

20

25 EM = 890,58; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,19-7,11 (m, 6H), 7,05 (d, H = 8,9 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,81-6,70 (m, 4H), 4,12-4,02 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,25-3,11 (m, 12H), 2,82 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,39-2,09 (m, 2H)

25

Compuesto 109



5

Fórmula química: C₄₈H₅₂ClN₇O₆S₂

Masa exacta: 921,31

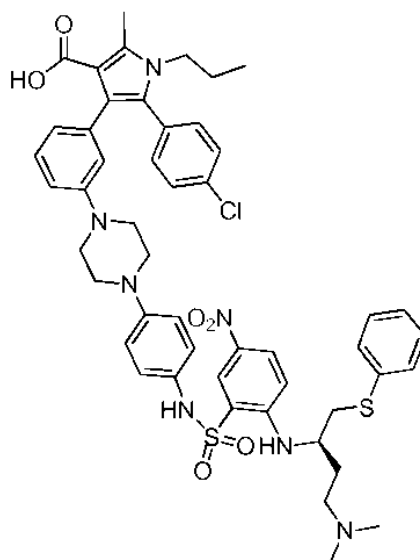
Peso molecular: 922,55

10

EM = 922,42; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2,7, 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 5H), 7,26 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,12-7,07 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,85-6,75 (m, 5H), 6,24 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,88-3,81 (m, 2H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,33-2,88 (m, 13H), 2,83 (s, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,53-2,10 (m, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H)

15

Compuesto 108



20

Fórmula química: C₄₉H₅₄ClN₇O₆S₂

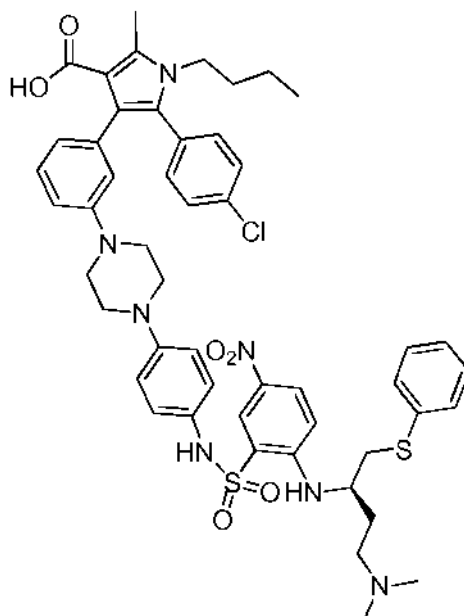
Masa exacta: 935,33

Peso molecular: 936,58

25

EM = 936,42; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,52 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 2,7, 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,37 (m, 3H), 7,26-7,22 (m, 3H), 7,11-7,00 (m, 5H), 6,84-6,65 (m, 5H), 6,24 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,71-3,60 (m, 2H), 3,30-2,92 (m, 13H), 2,83 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 2,52-2,42 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 2H), 0,77 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

Compuesto 107



5

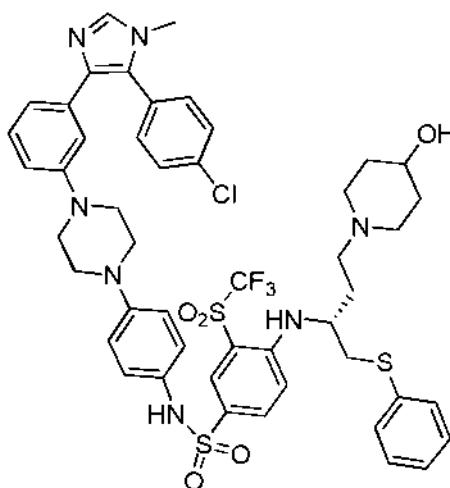
Fórmula química: $C_{50}H_{56}ClN_7O_6S_2$
 Masa exacta: 949,34
 Peso molecular: 950,61

10

EM = 950,42; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,53 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 2,7, 9,3 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 4H), 7,27-7,22 (m, 2H), 7,15-7,00 (m, 5H), 6,85-6,67 (m, 5H), 6,20 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,25-3,09 (m, 9H), 3,03-2,87 (m, 3H), 2,83 (s, 6H), 2,62 (s, 3H), 2,55-2,42 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 1H), 1,54-1,42 (m, 2H), 1,23-1,10 (m, 2H), 0,79 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

15

Compuesto 106



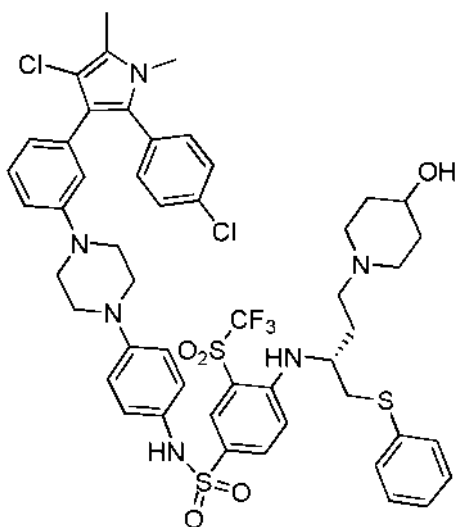
20

Fórmula química: $C_{48}H_{51}ClF_3N_7O_5S_3$
 Masa exacta: 993,28
 Peso molecular: 994,61

25

EM = 994,25; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,96 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 2,2, 6,3 Hz, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,74-7,69 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 4H), 7,27-7,16 (m, 3H), 7,03-6,90 (m, 3H), 6,86 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,68 (t, 7,4 Hz, 2H), 4,15-4,07 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,31-2,98 (m, 14H), 2,40-1,81 (m, 6H)

Compuesto 105



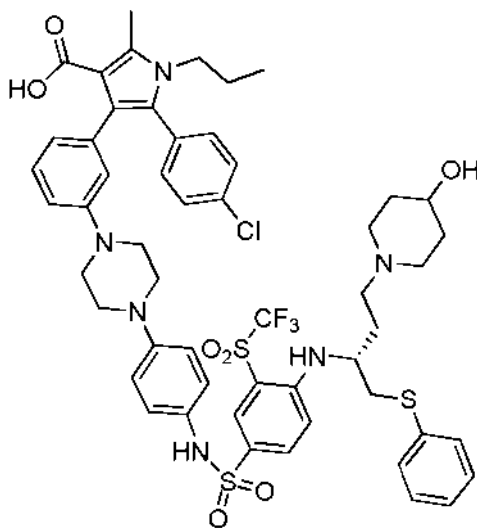
5

Fórmula química:
 $C_{50}H_{53}Cl_2F_3N_6O_5S_3$
 Masa exacta: 1040,26
 Peso molecular: 1042,09

10 EM = 1043,17; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,02 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 7,33-7,23 (m, 6H), 7,17-7,11 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,87-6,74 (m, 5H), 6,63 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,26-2,97 (m, 13H), 2,34 (s, 3H), 2,31-1,80 (m, 6H)

Compuesto 104

15

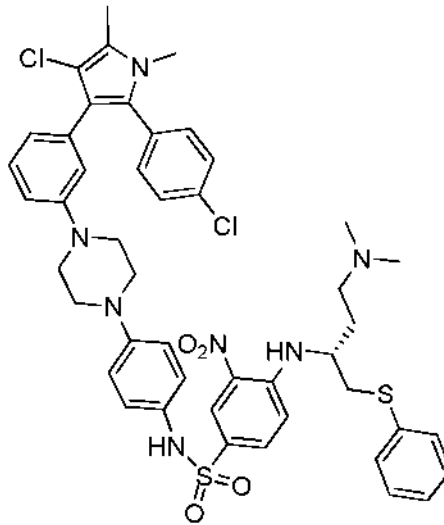


Fórmula química: $C_{53}H_{58}ClF_3N_6O_7S_3$
 Masa exacta: 1078,32
 Peso molecular: 1079,71

20

25 EM = 1080,33; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,01 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 6H), 7,12-7,00 (m, 6H), 6,87-6,80 (m, 3H), 6,77-6,71 (m, 2H), 6,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,23-2,93 (m, 14H), 2,62 (s, 3H), 2,36-1,80 (m, 6H), 1,61-1,46 (m, 2H), 0,77 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

Compuesto 103

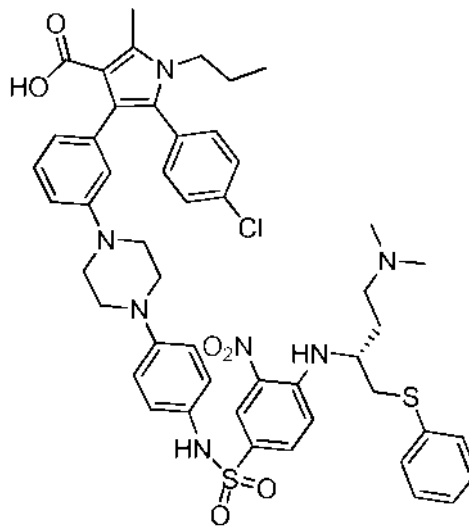


5

Fórmula química: C₄₆H₄₉Cl₂N₇O₄S₂
 Masa exacta: 897,27
 Peso molecular: 898,96

10 EM = 900,17; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,3, 9,1 Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 4H), 7,18-7,02 (m, 8H), 6,90-6,75 (m, 6H), 4,17-4,07 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,29-3,06 (m, 13H), 2,81 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,40-2,10 (m, 2H)

Compuesto 102



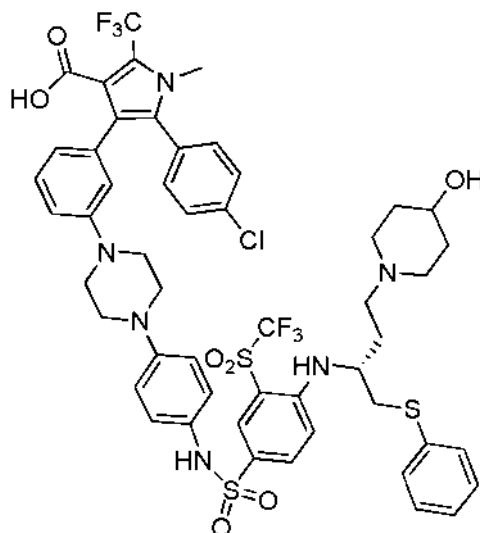
15

Fórmula química: C₄₉H₅₄ClN₇O₆S₂
 Masa exacta: 935,33
 Peso molecular: 936,58

20

EM = 937,17; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,27-7,23 (m, 4H), 7,20-7,13 (m, 4H), 7,10-7,03 (m, 4H), 6,85 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,78-6,69 (m, 4H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,74 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,22-3,03 (m, 13H), 2,81 (s, 6H), 2,37-2,09 (m, 2H), 0,77 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

Compuesto 101

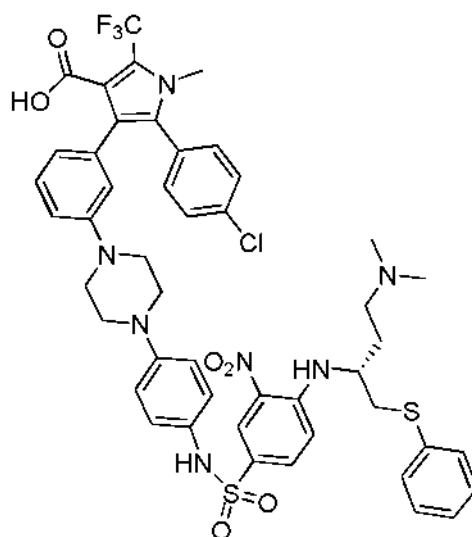


5

Fórmula química: $C_{51}H_{51}ClF_6N_6O_7S_3$
 Masa exacta: 1104,26
 Peso molecular: 1105,63

10 EM = 1106,08; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 4H), 7,16-7,06 (m, 4H), 7,01 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,85 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,81-6,60 (m, 4H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,00-3,91 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,20-2,89 (m, 15H), 2,37-1,80 (m, 6H)

Compuesto 100



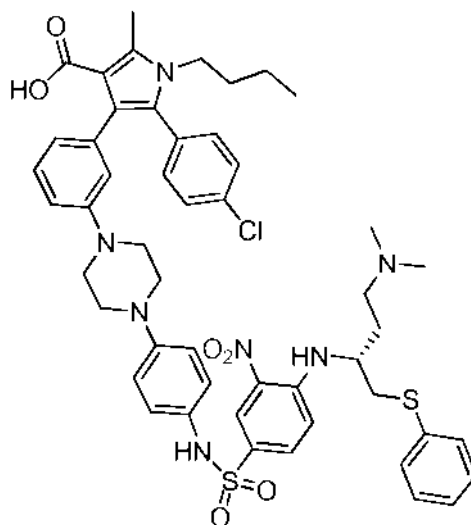
15

Fórmula química: $C_{47}H_{47}ClF_3N_7O_6S_2$
 Masa exacta: 961,27
 Peso molecular: 962,50

20

EM = 963,25; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,45 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,27-7,03 (m, 10H), 6,87-6,60 (m, 6H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,27-3,05 (m, 12H), 2,81 (s, 6H), 2,36-2,07 (m, 2H)

Compuesto 99



5

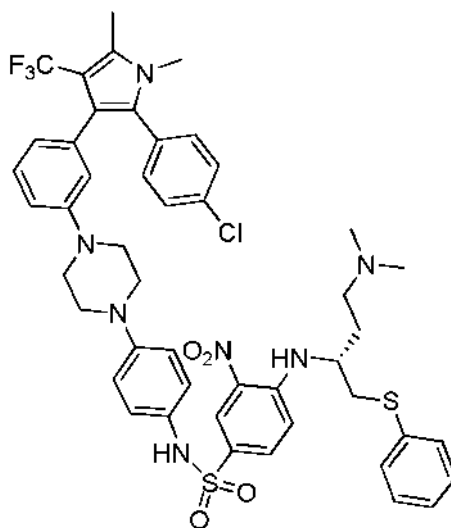
Fórmula química: $C_{50}H_{56}ClN_7O_6S_2$

Masa exacta: 949,34

Peso molecular: 950,61

10 EM = 951,17; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,46 (sa, 1H), 7,65-7,59 (m, 1H), 7,30-6,97 (m, 12H), 6,86-6,61 (m, 6H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,84-3,67 (m, 2H), 3,18-3,02 (m, 8H), 2,81 (s, 6H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,38-2,03 (m, 7H), 1,74-1,63 (m, 2H), 1,22-1,10 (m, 2H), 0,79 (t, 7,1 Hz, 3H)

Compuesto 98



15

Fórmula química: $C_{47}H_{49}ClF_3N_7O_4S_2$

Masa exacta: 931,29

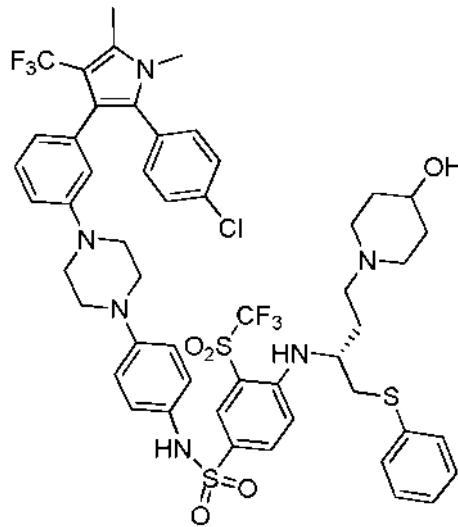
Peso molecular: 932,51

20

EM = 932,42; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,27-7,24 (m, 4H), 7,17-7,12 (m, 4H), 7,09-7,02 (m, 4H), 6,089-6,69 (m, 6H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,28-3,06 (m, 12H), 2,82 (s, 6H), 2,45 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 2,37-2,08 (m, 2H)

25

Compuesto 97



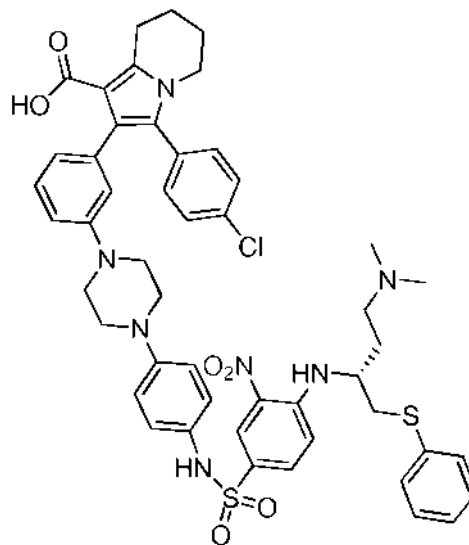
5

Fórmula química: $C_{51}H_{53}ClF_6N_6O_5S_3$
 Masa Exacta: 1074,28
 Peso molecular: 1075,64

10 EM = 1076,08; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 7,28-7,20 (m, 5H), 7,16-7,00 (m, 5H), 6,89-6,83 (m, 3H), 6,77-6,71 (m, 2H), 6,62 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,10 (sa, 1H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,32-2,93 (m, 15H), 2,77-2,63 (m, 1H), 2,45 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 2,36-1,79 (m, 6H)

15

Compuesto 96

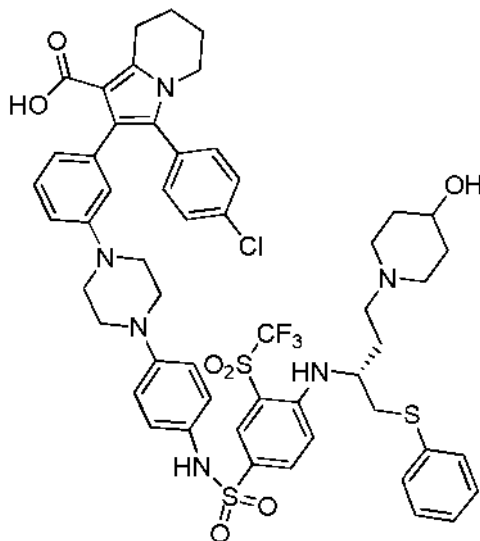


20

Fórmula química: $C_{49}H_{52}ClN_7O_6S_2$
 Masa exacta: 933,31
 Peso molecular: 934,56

25 EM = 935,50; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 4H), 7,18-7,01 (m, 8H), 6,95-6,82 (m, 4H), 6,76 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,29-3,05 (m, 14H), 2,81 (s, 6H), 2,35-2,08 (m, 2H), 2,00-1,87 (m, 4H)

Compuesto 95



5

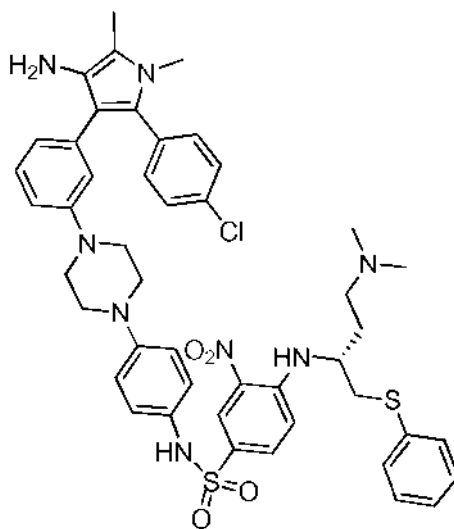
Fórmula química: $C_{53}H_{56}ClF_3NsO_7S_3$

Masa exacta: 1076,30

Peso molecular: 1077,69

10 EM = 1078,33; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 2,0, 9,1 Hz, 1H), 7,29-7,12 (m, 6H), 7,08-6,81 (m, 8H), 6,63 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 4,10 (sa, 1H), 4,00-3,84 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,45-2,86 (m, 16H), 2,76-2,47 (m, 1H), 2,37-1,81 (m, 10H)

Compuesto 94



15

Fórmula química: $C_{46}H_{51}ClN_8O_4S_2$

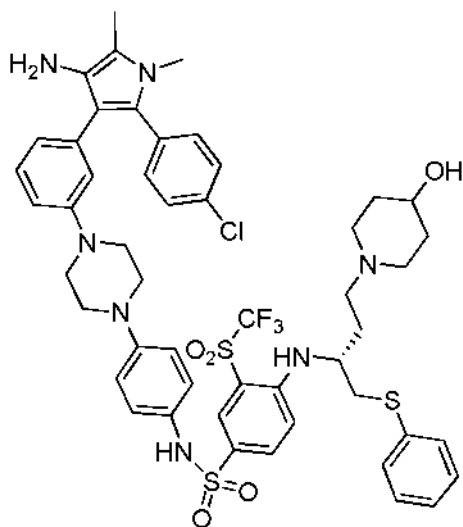
Masa exacta: 878,32

Peso molecular: 879,53

20

EM = 879,42;

Compuesto 93



5

Fórmula química: C₅₀H₅₅ClF₃N₇O₅S₃

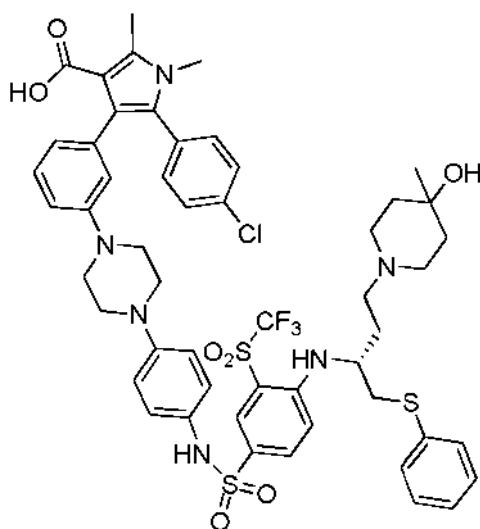
Masa exacta: 1021,31

Peso molecular: 1022,66

EM = 1022,33;

10

Compuesto 92



15

Fórmula química: C₅₂H₅₆ClF₃N₆O₇S₃

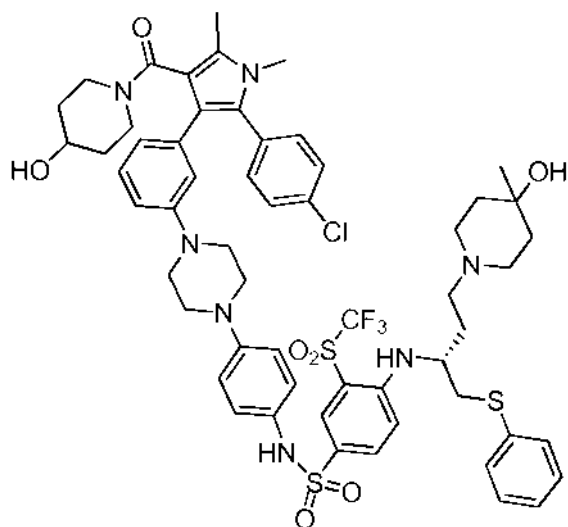
Masa exacta: 1064,30

Peso molecular: 1065,68

20

EM = 1066,42; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,01 (sa, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,35-7,22 (m, 7H), 7,15-7,01 (m, 5H), 6,92-6,75 (m, 5H), 6,63 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,32-2,97 (m, 15H), 2,63 (s, 3H), 2,35-1,67 (m, 6H), 1,47-1,37 (m, 1H), 1,29 (s, 3H)

Compuesto 91



5

Fórmula química: C₅₇H₆₅ClF₃N₇O₇S₃

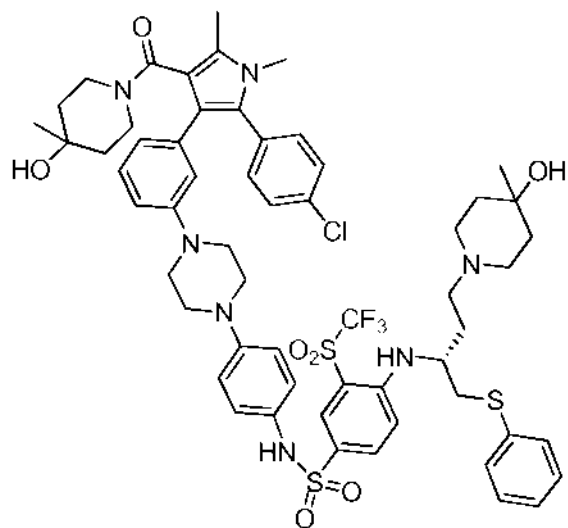
Masa exacta: 1147,37

Peso molecular: 1148,81

EM = 1149,50; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,35-7,23 (m, 6H), 7,20-7,02 (m, 5H), 6,91-6,73 (m, 3H), 6,70-6,56 (m, 3H), 4,26-4,17 (m, 1H), 4,09-3,92 (m, 2H), 3,72-3,51 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,32-2,85 (m, 18H), 2,70-2,57 (m, 1H), 2,37-1,67 (m, 11H), 1,29 (s, 3H), 1,11 (sa, 1H)

10

Compuesto 90



15

Fórmula química: C₅₈H₆₇ClF₃N₇O₇S₃

Masa exacta: 1161,39

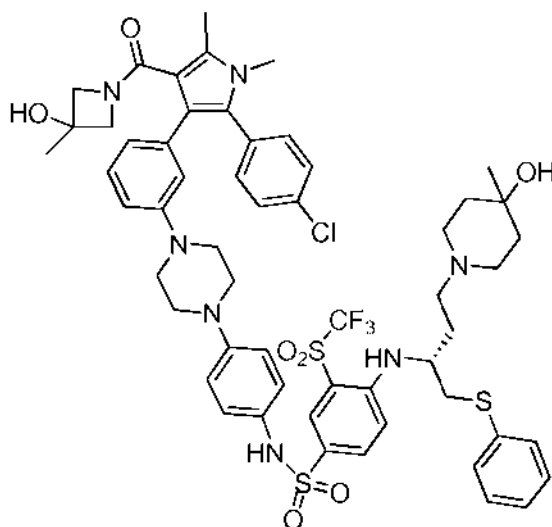
Peso molecular: 1162,84

20

EM = 1163,58; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,2, 8,9 Hz, 1H), 7,35-7,23 (m, 7H), 7,20-7,01 (m, 5H), 6,92-6,75 (m, 3H), 6,68-6,59 (m, 3H), 4,29-4,20 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32-2,98 (m, 18H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,33-2,21 (m, 4H), 2,11-1,67 (m, 6H), 1,57-1,38 (m, 2H), 1,29 (s, 3H), 0,91 (s, 3H)

25

Compuesto 89



5

Fórmula química: $C_{56}H_{63}ClF_3N_7O_7S_3$

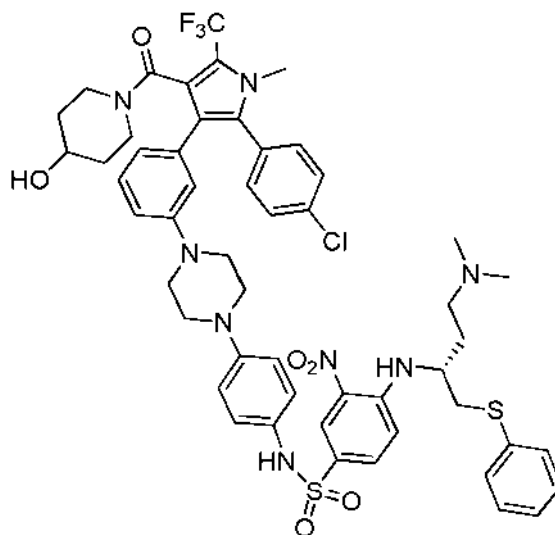
Masa exacta: 1133,36

Peso molecular: 1134,79

10 EM = 1134,83; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,00 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 4H), 7,27-7,20 (m, 3H), 7,15-7,10 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,85-6,81 (m, 1H), 6,72 (sa, 1H), 6,66-6,62 (m, 2H), 3,86-3,79 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,33-2,97 (m, 16H), 2,39 (s, 3H), 2,34-1,68 (m, 7H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,13 (s, 3H)

Compuesto 88

15

Fórmula química: $C_{52}H_{56}ClF_3N_8O_6S_2$

Masa exacta: 1044,34

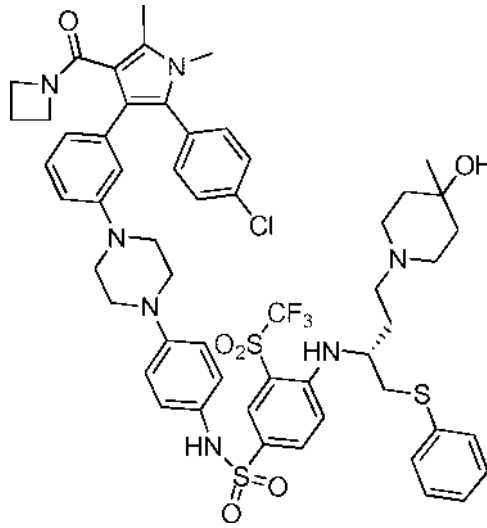
Peso molecular: 1045,63

20

25 EM = 1046,00; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,45 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,28-7,02 (m, 10H), 6,86 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,78-6,67 (m, 3H), 6,53 (t, 6,8 Hz, 1H), 4,15-4,03 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,30-3,00 (m, 13H), 2,82 (s, 6H), 2,38-2,11 (m, 5H)

25

Compuesto 87



5

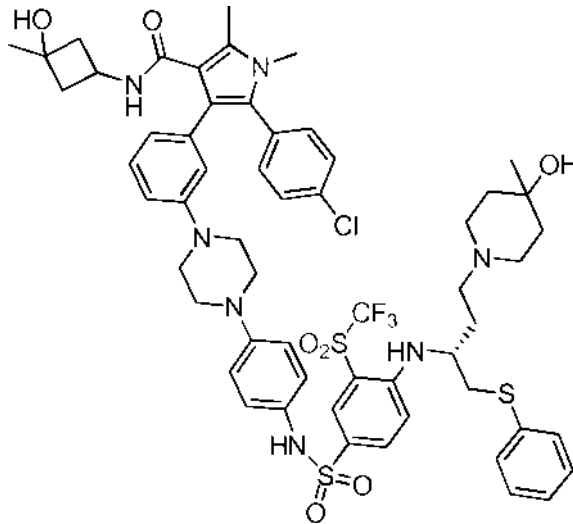
Fórmula química: C₅₅H₆₁ClF₃N₇O₆S₃
 Masa exacta: 1103,35
 Peso molecular: 1104,76

10

EM = 1105,67; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,36-7,20 (m, 5H), 7,17-7,03 (m, 4H), 6,93-6,82 (m, 2H), 6,69-6,63 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,00-3,84 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,33-3,00 (m, 12H), 2,39 (s, 3H), 2,34-1,67 (m, 7H), 1,41 (p, 7,0 Hz, 1H), 1,29 (s, 3H)

15

Compuesto 86

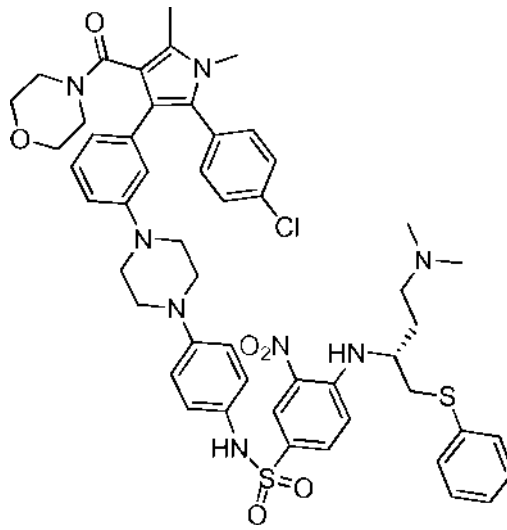


20

Fórmula química: C₅₇H₆₅ClF₃N₇O₇S₃
 Masa exacta: 1147,37
 Peso molecular: 1148,81

25

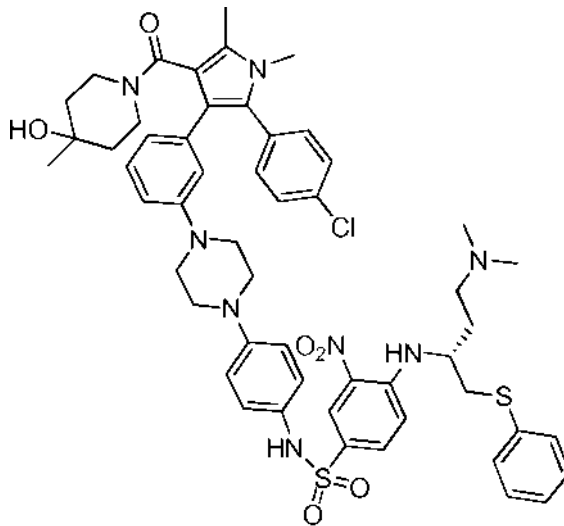
EM = 1149,42; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 2,2, 9,0 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 7,28-7,17 (m, 6H), 7,10-7,02 (m, 4H), 6,91-6,85 (m, 3H), 6,74-6,62 (m, 3H), 4,00-3,88 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,32-2,98 (m, 16H), 2,57 (s, 3H), 2,34-2,24 (m, 3H), 2,12-1,48 (m, 8H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3H)

Compuesto 85

5

Fórmula química: $C_{51}H_{57}ClN_8O_6S_2$
 Masa exacta: 976,35
 Peso molecular: 977,63

10 EM = 977,42; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,56 (dd, J = 2,0, 9,0 Hz, 1H), 7,25-7,17 (m, 4H), 7,09-6,98 (m, 8H), 6,84 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,72-6,68 (m, 2H), 6,54-6,49 (m, 2H), 4,08-3,99 (m, 1H), 3,75-3,51 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,21-2,94 (m, 16H), 2,74 (s, 6H), 2,41-2,02 (m, 2H), 2,26 (s, 3H)

Compuesto 84

15

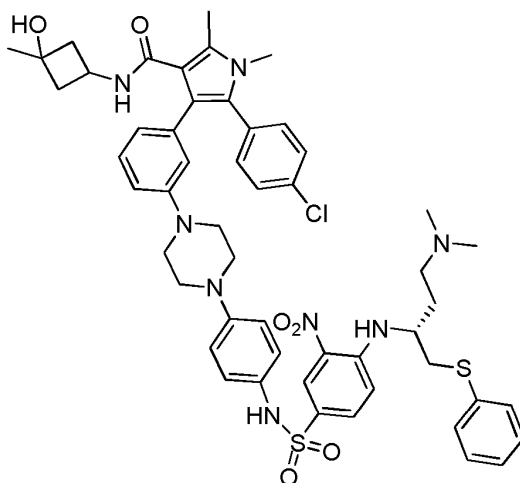
Fórmula química: $C_{53}H_{61}ClN_8O_6S_2$
 Masa exacta: 1004,38
 Peso molecular: 1005,68

20

25 EM = 1005,58; RMN-¹H (300 MHz, 10:1 CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8,36 (s, 1H), 7,53 (dd, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 7,23-7,15 (m, 4H), 7,08-6,95 (m, 8H), 6,84-6,65 (m, 4H), 6,59-6,49 (m, 2H), 4,20-4,09 (m, 1H), 4,03-3,93 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,21-2,97 (m, 15H), 2,72 (s, 6H), 2,23-1,99 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,50-1,28 (m, 2H), 0,81 (s, 3H)

25

Compuesto 83



5

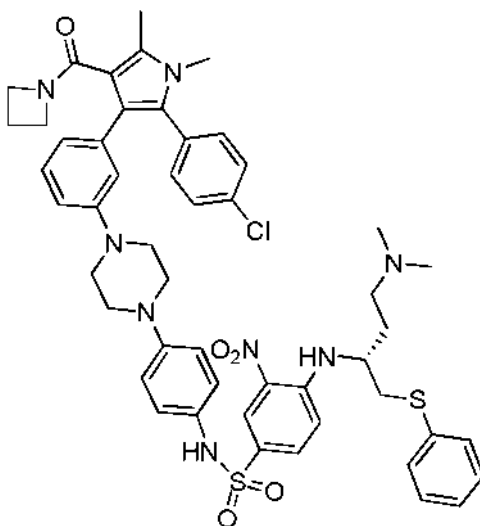
Fórmula química: $C_{52}H_{59}ClN_8O_6S_2$

Masa exacta: 990,37

Peso molecular: 991,66

10 EM = 991,42; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,37 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 2,1, 9,1 Hz, 1H), 7,21-7,15 (m, 4H), 7,14-7,05 (m, 4H), 7,03-6,95 (m, 4H), 6,85-6,79 (m, 3H), 6,70-6,60 (m, 3H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,80 (p, 7,9 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,20-3,03 (m, 12H), 2,73 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,28-2,00 (m, 4H), 1,46-1,39 (m, 2H), 1,18 (s, 3H)

Compuesto 82



15

Fórmula química: $C_{50}H_{55}ClN_8O_5S_2$

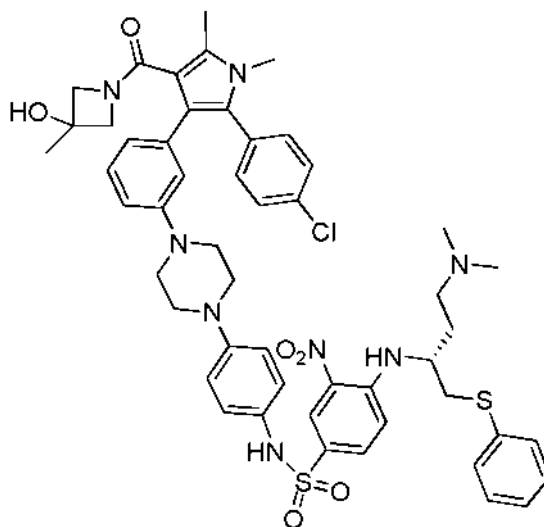
Masa exacta: 946,34

Peso molecular: 947,61

20

25 EM = 948,50; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3:CD_3OD$) δ ppm 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,18-7,01 (m, 8H), 6,90 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,82-6,75 (m, 2H), 6,66-6,63 (m, 2H), 4,13-4,06 (m, 1H), 4,00 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,29-3,10 (m, 12H), 2,82 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,36-2,10 (m, 2H), 1,96 (p, J = 7,5 Hz, 2H)

Compuesto 81



5

Fórmula química: $C_{51}H_{57}ClN_8O_6S_2$

Masa exacta: 976,35

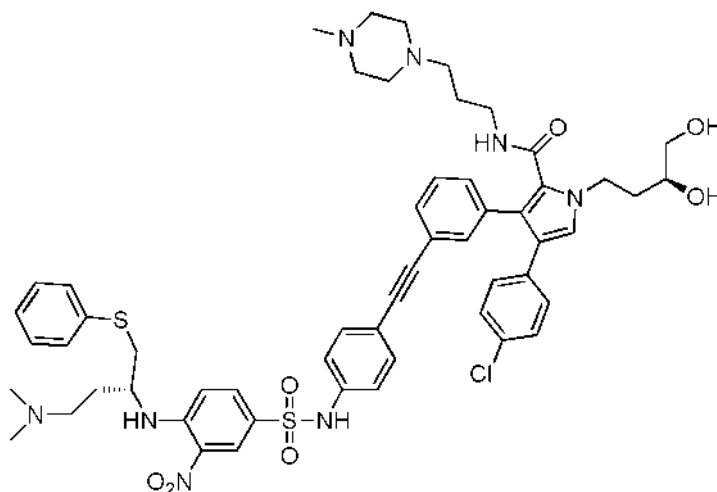
Peso molecular: 977,63

10 EM = 977,17; RMN- 1H (300 MHz, 10:1 $CDCl_3$: CD_3OD) δ ppm 8,45 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 7,33-7,24 (m, 4H), 7,19-7,03 (m, 8H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,81-6,75 (m, 2H), 6,67 (sa, 1H), 6,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,83 (c, 10 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,30-3,11 (m, 13H), 2,82 (s, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,36-2,10 (m, 2H), 1,11 (s, 3H)

Compuesto 137

15

4-(4-clorofenil)-1-((S)-3,4-dihidroxibutil)-3-(3-((4-(4-(((R)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)etinil)fenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirrol-2-carboxamida



BM-748

20

RMN- 1H (300 MHz, CD_3OD), δ 8,39 (d, J = 2,2, 1H), 7,63 (dd, J = 2,2, 9,0, 1H), 7,60~7,40 (m, 3H), 7,32~7,27 (m, 2H), 7,15~7,10 (m, 1H), 7,01~6,89 (m, 6H), 4,30~4,28 (m, 2H), 4,11~4,08 (m, 1H), 3,55~3,49 (m, 1H), 3,45~3,43 (m, 2H), 3,35~3,31 (m, 5H), 3,19~3,14 (m, 9H), 2,82 (s, 9H), 2,70~2,68 (m, 2H), 2,20~2,00 (m, 3H), 1,68~1,64 (m, 3H);

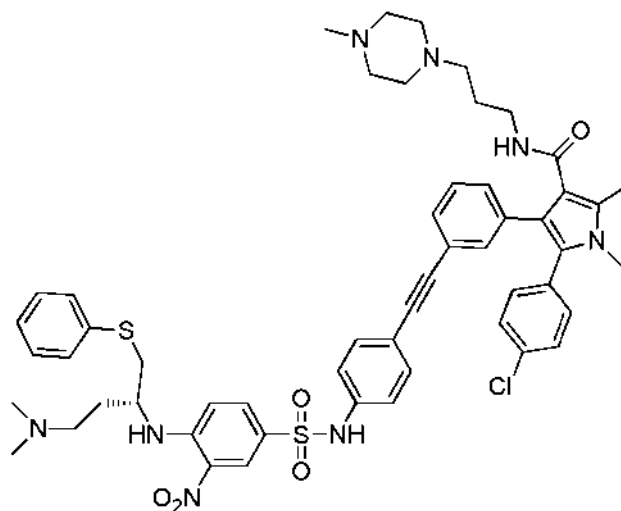
25

RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD), δ 165,4, 148,1, 139,4, 136,6, 136,2, 134,8, 134,4, 134,3, 133,7, 132,2, 132,0, 131,5, 131,2, 130,5, 130,1, 129,8, 129,3, 128,0, 127,9, 126,7, 125,2, 124,6, 123,5, 121,1, 120,1, 116,390,2, 90,0, 70,2, 67,3, 55,9, 55,4, 52,7, 52,3, 50,5, 46,1, 43,6, 43,5, 39,4, 37,6, 36,4, 30,1, 25,7;

Compuesto 138

(*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-((4-(4-((4-dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)etnil)fenil)-1,2-dimetil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5

**BM-749**

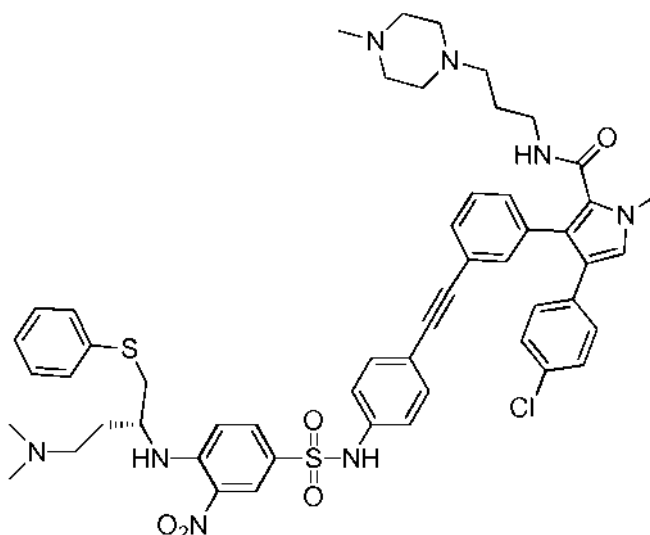
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,38 (d, J = 2,0, 1H), 7,62 (dd, J = 1,9, 9,1, 1H), 7,37~6,90 (m, 18H), 4,09~4,07 (m, 1H), 3,38~3,33 (m, 3H), 3,24~3,14 (m, 14H), 2,82~2,80 (m, 11H), 2,41 (s, 3H), 2,20~2,15 (m, 2H), 1,77~1,72 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD), δ 170,3, 148,1, 139,4, 137,1, 136,2, 134,9, 134,4, 134,3, 133,8, 133,7, 133,3, 133,2, 131,74, 131,68, 131,5, 131,4, 130,4, 130,1, 129,6, 129,4, 128,0, 127,9, 127,4, 124,1, 121,7, 121,1, 120,2, 116,4, 116,3, 90,2, 89,9, 55,9, 55,2, 52,4, 50,3, 43,5, 39,3, 37,3, 32,0, 30,1, 25,8, 11,4;

10

Compuesto 139

(*R*)-4-(4-clorofenil)-3-(3-((4-(4-((4-dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)etnil)fenil)-1-metil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

15

**BM-752**

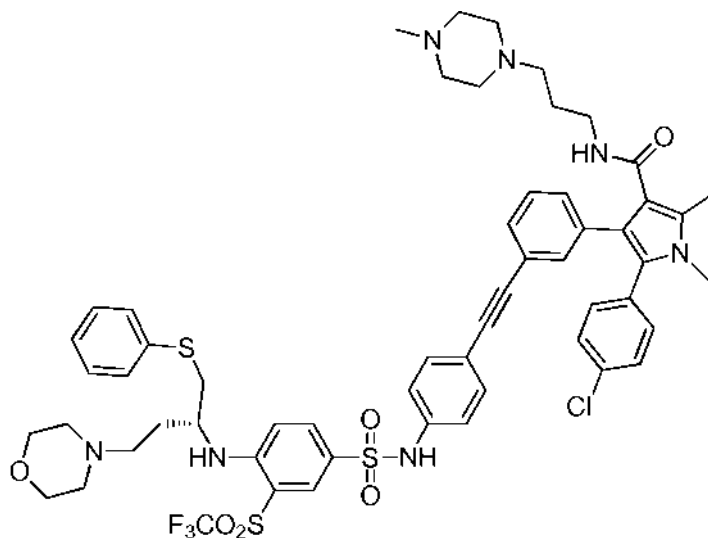
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,41 (d, J = 2,3, 1H), 7,65 (dd, J = 2,3, 9,2, 1H), 7,43~7,40 (m, 2H), 7,33~7,25 (m, 2H), 7,22~7,07 (m, 7H), 7,04~6,91 (m, 8H), 4,09~4,07 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60~3,33 (m, 4H), 3,24~3,05 (m, 12H), 2,84 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,29~2,16 (m, 2H), 1,57~1,51 (m, 2H);

20

Compuesto 140

(*R*)-5-(4-clorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-4-(3-((4-(4-((4-morfolino-1-feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonamido)fenil)etnil)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5

**BM-760**

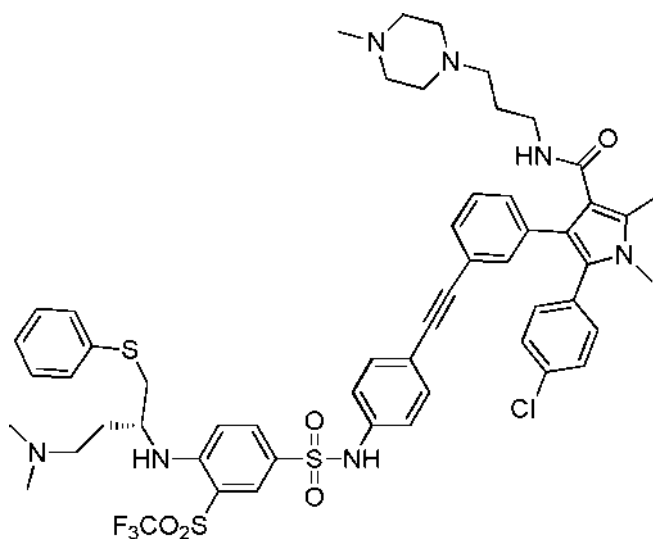
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,98 (d, J = 1,9, 1H), 7,72 (dd, J = 1,9, 9,1, 1H), 7,73~6,98 (m, 16H), 6,88 (d, J = 8,9, 1H), 6,80 (d, J = 9,4, 1H), 4,01~3,90 (m, 3H), 3,79~3,69 (m, 3H), 3,52~3,30 (m, 12H), 3,25~3,03 (m, 9H), 2,86~2,41 (m, 7H), 2,21~2,17 (m, 1H), 2,09~2,06 (m, 1H), 1,79~1,74 (m, 2H);

10

Compuesto 141

(*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-((4-(4-((4-dimetilamino)-1-feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonamido)fenil)etnil)fenil)-1,2-dimetil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15

**BM-761**

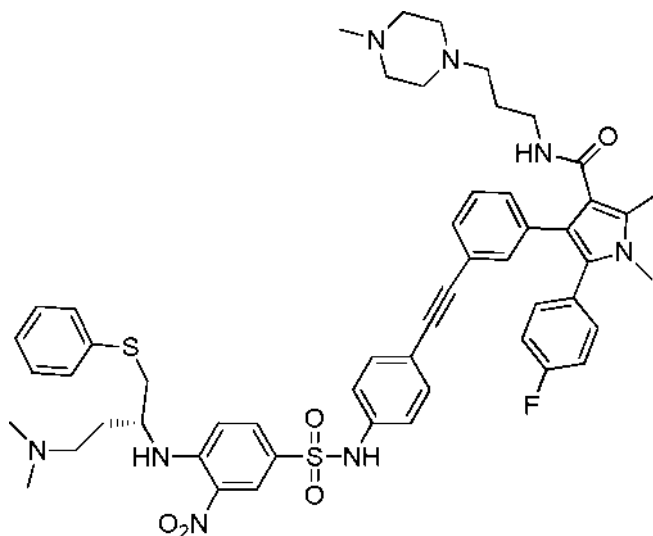
20

BM-761: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,01 (d, J = 2,0, 1H), 7,71~7,75 (m, 2H), 7,43~6,81 (m, 18 H), 3,99~3,94 (m, 1H), 3,83~3,36 (m, 5H), 3,18~3,06 (m, 11H), 2,89~2,44 (m, 15H), 2,20~2,07 (m, 2H), 1,70~1,68 (m, 2H);

Compuesto 142

(*R*)-4-(3-((4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)etnil)fenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(3-(4-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

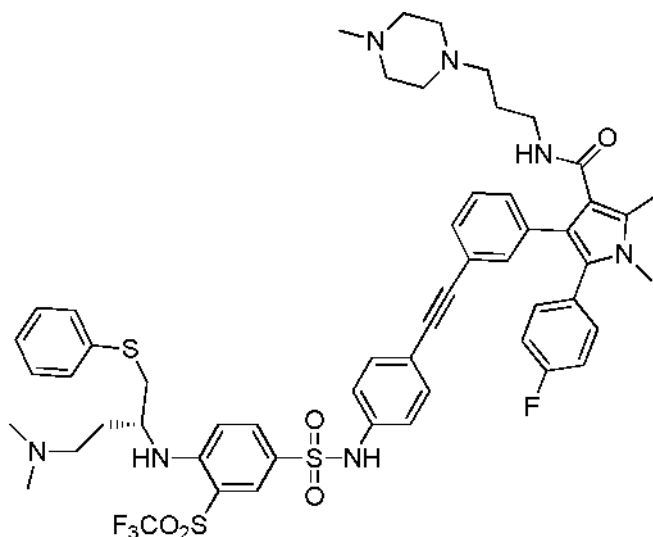
5

**BM-762**

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,42 (d, J = 2,3, 1H), 7,66 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,41~7,38 (m, 3H), 7,28~7,09 (m, 9H), 7,07~6,93 (m, 6H), 4,11~4,9 (m, 1H), 3,82~3,35 (m, 6H), 3,25~3,06 (m, 9H), 2,93~2,43 (m, 16H), 2,23~2,17 (m, 2H), 1,70~1,65 (m, 2H);

Compuesto 143

15 (*R*)-4-(3-((4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)etnil)fenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

**BM-763**

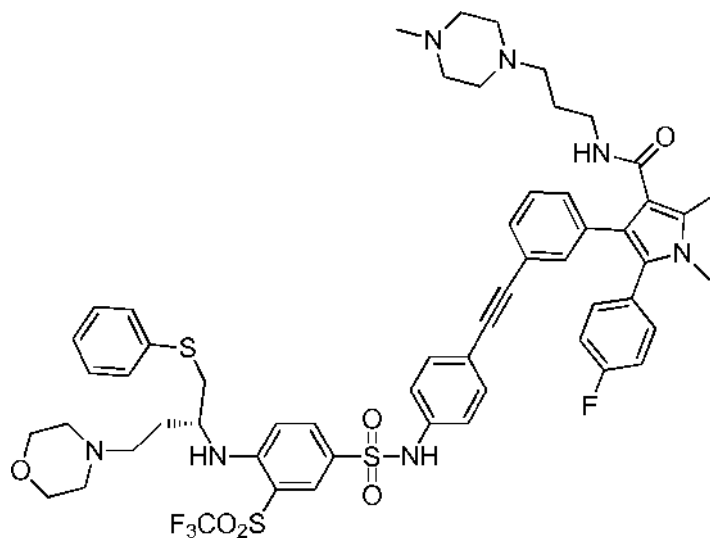
20 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,00 (d, J = 2,0, 1H), 7,75 (d, J = 9,2, 1H), 7,39~7,23 (m, 7H), 7,20~7,00 (m, 9H), 6,90 (d, J = 9,0, 1H), 6,83 (d, J = 9,3, 1H), 3,99~3,97 (m, 1H), 3,82~3,36 (m, 5H), 3,28~3,04 (m, 12H), 2,91~2,44 (m, 14H), 2,20~2,04 (m, 2H), 1,75~1,71 (m, 2H);

25

Compuesto 144

(*R*)-5-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-4-(3-((4-(4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)etnil)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5

**BM-764**

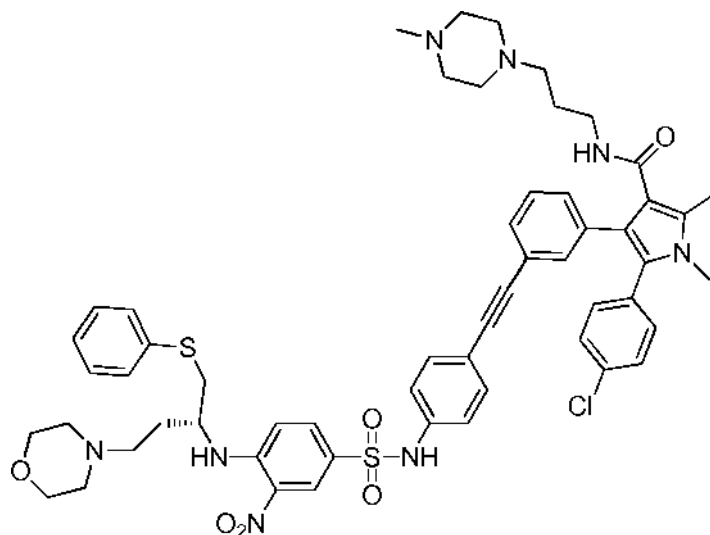
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,98 (d, J = 2,0, 1H), 7,73 (dd, J = 2,0, 9,2, 1H), 7,36~6,88 (m, 17H), 6,81 (d, J = 9,4, 1H), 3,99~3,95 (m, 3H), 3,80~3,48 (m, 13H), 3,26~2,93 (m, 11H), 2,84~2,42 (m, 7H), 2,22~2,19 (m, 1H), 2,09~2,05 (m, 1H), 1,76~1,76 (m, 2H);

10

Compuesto 145

(*R*)-5-(4-clorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-4-(3-((4-(4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)etnil)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15

**BM-765**

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,39 (d, J = 2,3, 1H), 7,64 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,39~7,07 (m, 13H), 7,00~6,91 (m, 5H), 4,10~3,71 (m, 6H), 3,53~3,33 (m, 8H), 3,21~3,12 (m, 13H), 2,83~2,41 (m, 7H), 2,28~2,19 (m, 2H), 1,74~1,70 (m, 2H);

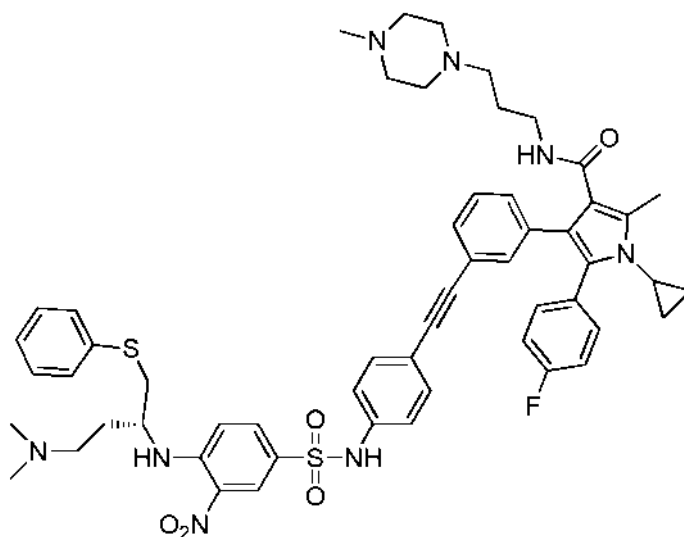
20

25

Compuesto 146

(*R*)-1-ciclopropil-4-(3-((4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)etnil)fenil)-5-(4-fluorofenil)-2-metil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5

**BM-767**

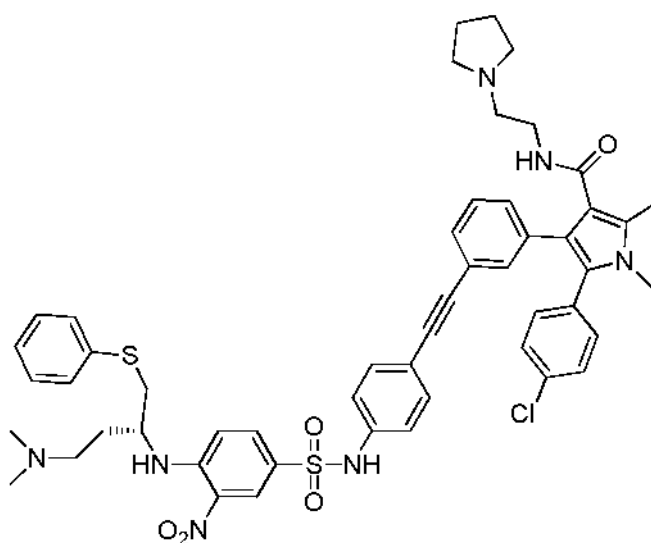
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,41 (d, J = 2,3, 1H), 7,66~7,63 (m, 1H), 7,40~7,24 (m, 4H), 7,20~7,09 (m, 7H), 7,04~6,92 ((m, 7H), 4,11~4,09 (m, 1H), 3,41~3,34 (m, 4H), 3,23~2,89 (m, 12H), 2,84~2,51 (m, 13H), 2,26~2,14 (m, 2H), 1,80~1,64 (m, 2H), 0,96~0,83 (m, 2H), 0,60~0,47 (m, 2H);

10

Compuesto 147

(*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-((4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)etnil)fenil)-1,2-dimetil-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15

**BM-768**

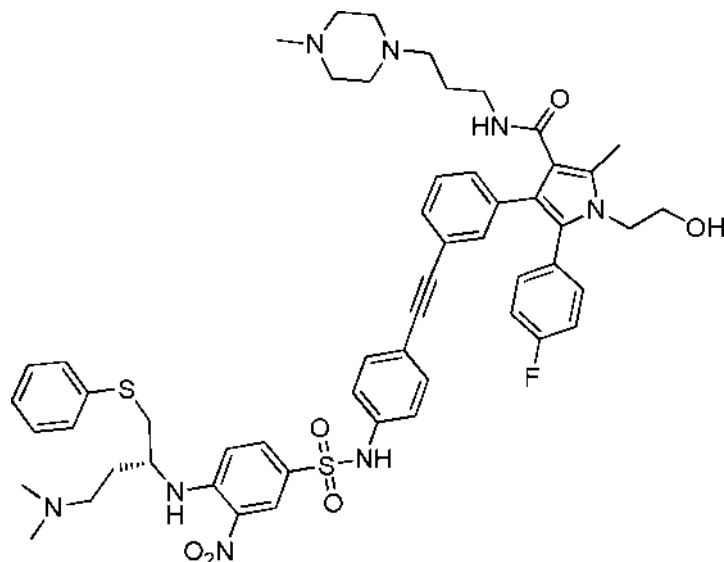
20

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,41 (d, J = 2,3, 1H), 7,66 (dd, J = 2,3, 9,2, 1H), 7,41~7,10 (m, 13H), 7,02~6,93 (m, 5H), 4,12~4,09 (m, 1H), 3,84~3,34 (m, 9H), 3,23~3,15 (m, 7H), 3,93~3,89 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,26~1,99 (m, 6H);

Compuesto 148

(*R*)-4-(3-((4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)etil)fenil)-5-(4-fluorofenil)-1-(2-hidroxi)etil)-2-metil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5

**BM-769**

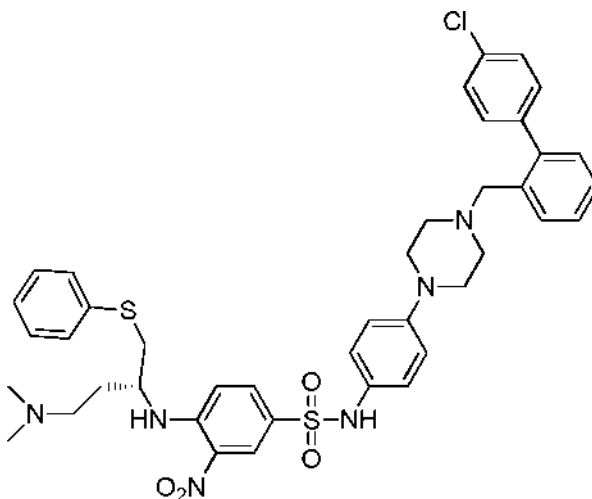
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,41 (d, J = 2,3, 1H), 7,67~7,64 (m, 1H), 7,40~6,93 (m, 18H), 4,09~3,34 (m, 9H), 3,23~3,06 (m, 9H), 2,85~2,47 (m, 15H), 2,20~2,14 (m, 2H), 1,71~1,60 (m, 2H);

10

Compuesto 149

(*R*)-*N*-(4-(4-((4'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)metil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrobenenosulfonamida

15

**BM-770**

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,24 (s, 1H), 7,70~7,68 (m, 1H), 7,58~7,47 (m, 5H), 7,39~7,31 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,0, 2H), 7,02~6,89 (m, 6H), 8,18 (d, J = 8,7, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,08 (a, 1H), 3,38~3,31 (m, 3H), 3,21~3,08 (m, 9H), 2,84 (s, 6H), 2,25~2,15 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD), δ 148,6, 147,9, 144,4, 139,7, 136,2, 135,3, 134,4, 132,6, 132,3, 132,2, 132,1, 131,6, 131,4, 130,2, 130,1, 130,0, 128,0, 127,8, 127,6, 127,5, 124,3, 118,6, 116,2, 58,0, 55,9, 52,8, 52,4, 47,5, 43,5, 39,6, 30,1;

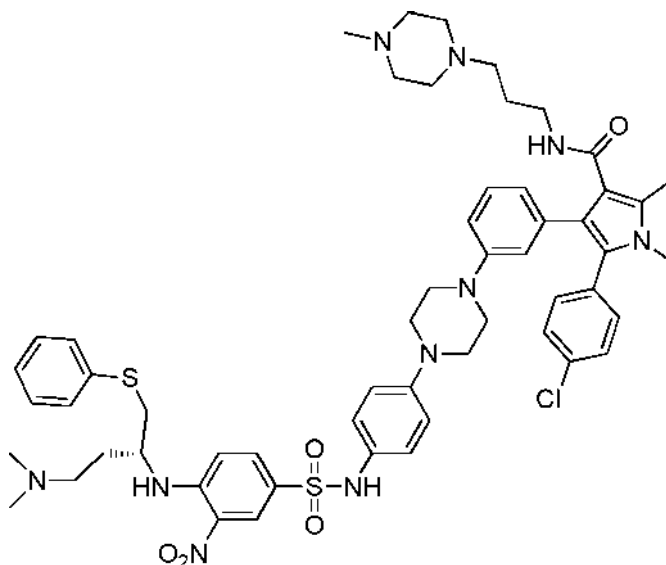
20

25

Compuesto 150

(*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1,2-dimetil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5



BM-771

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,29 (d, J = 2,1, 1H), 7,58 (dd, J = 2,1, 9,0, 1H), 7,26 (d, J = 8,3, 2H), 7,17~6,89 (m, 14H), 6,73~6,70 (m, 2H), 4,10~4,05 (m, 1H), 3,38~3,31 (m, 10H), 3,24~3,18 (m, 15H), 2,82~2,87 (m, 11H), 2,42 (s, 3H), 2,20~2,16 (m, 2H), 1,78~1,71 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD), δ 170,3, 150,3, 148,5, 148,0, 137,7, 136,2, 134,8, 134,4, 133,8, 133,3, 132,5, 132,2, 132,1, 131,6, 131,2, 130,2, 130,1, 129,6, 128,0, 127,9, 127,6, 125,1, 124,2, 122,6, 120,6, 118,9, 116,3, 116,2, 55,9, 55,3, 52,6, 52,4, 51,1, 50,9, 50,4, 43,6, 43,5, 39,5, 37,4, 32,0, 30,1, 25,9, 11,4;

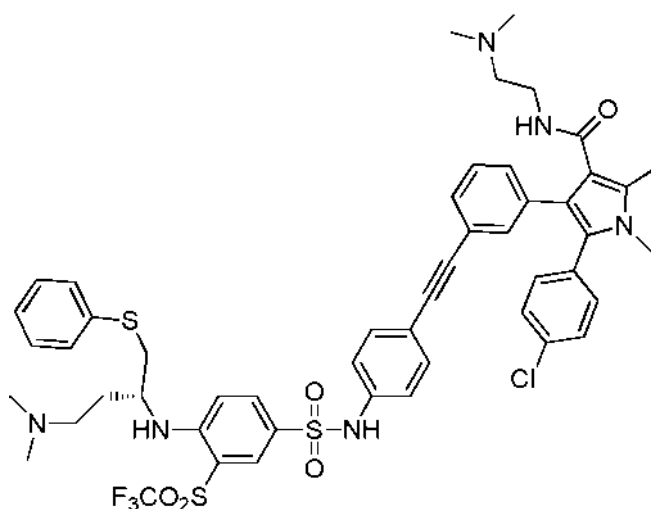
10

15

Compuesto 151

(*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-((4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonamido)fenil)etil)fenil)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20



BM-772

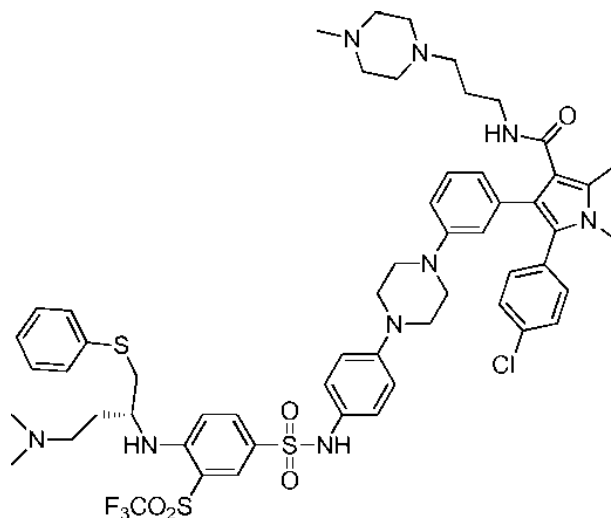
EM IEN: *m/z* 1005,5 (M + H)⁺;

25

Compuesto 152

(*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1,2-dimetil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5

**BM-773**

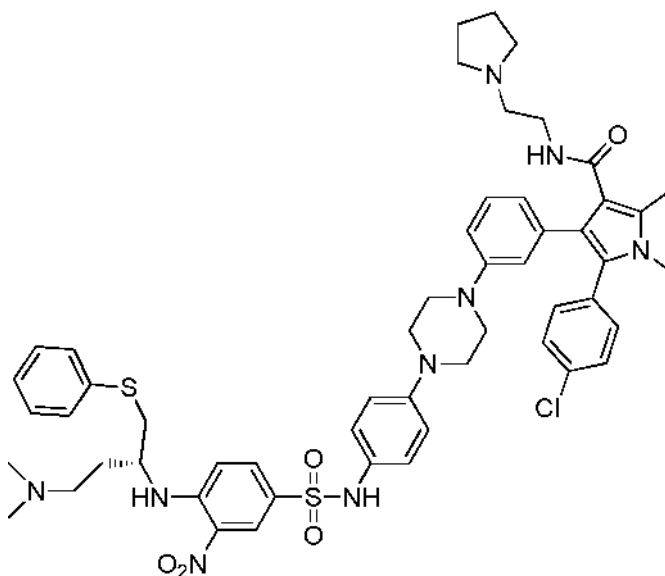
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,86 (d, J = 1,8, 1H), 7,69 (dd, J = 2,0, 9,2, 1H), 7,29~2,26 (m, 4H), 7,20~7,08 (m, 6H), 7,04~6,74 (m, 8H), 3,97~3,94 (m, 1H), 3,52~3,30 (m, 7H), 3,25~3,01 (m, 18H), 2,84~2,80 (m, 11H), 2,42 (s, 3H), 2,18~2,14 (m, 1H), 2,05~2,01 (m, 1H), 1,79~1,75 (m, 2H);

10

Compuesto 153

(*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1,2-dimetil-*N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15

**BM-774**

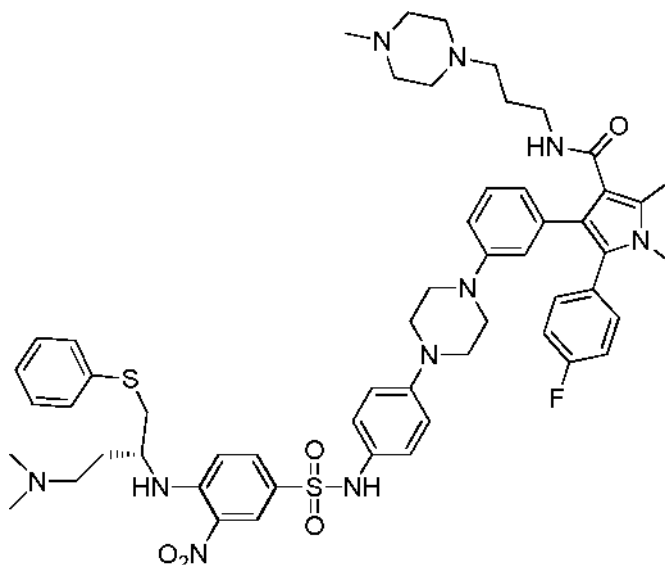
20

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,30 (d, J = 2,3, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 9,2, 1H), 7,29~7,26 (m, 2H), 7,17~6,84 (m, 14H), 6,69~6,66 (m, 2H), 4,09~4,06 (m, 1H), 3,58~3,31 (m, 8H), 3,19~3,12 (m, 13H), 2,95~2,94 (m, 2H), 2,83 (s, 6H), 2,45 (s, 3H), 2,24~1,92 (m, 6H); EM IEN: *m/z* 1004,7 (M + H)⁺;

Compuesto 154

(*R*)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazina 1-il)fenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5

**BM-775**

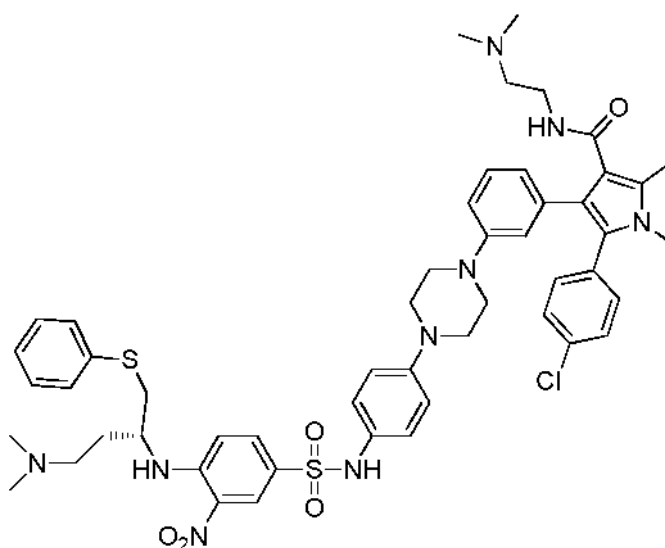
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,27 (d, J = 2,2, 1H), 7,58 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,19~6,88 (m, 16H), 6,80~6,77 (m, 2H), 4,08~4,07 (m, 1H), 3,46~3,44 (m, 4H), 3,34~3,29 (m, 17H), 3,19~3,13 (m, 4H), 2,91~2,86 (m, 5H), 2,81 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,18~2,13 (m, 2H), 1,81~1,77 (m, 2H);

10

Compuesto 155

(*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-*N*-(2-(dimetilamino)etil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15

**BM-777**

20

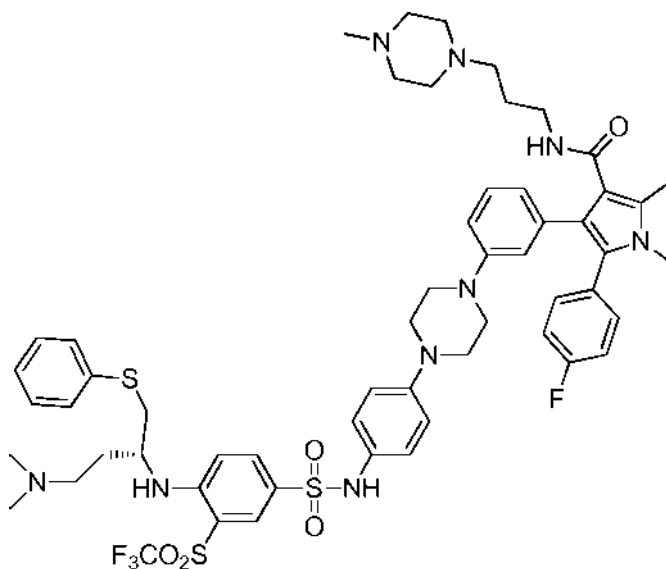
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,30 (d, J = 2,2, 1H), 7,57 (dd, J = 2,1, 9,1, 1H), 7,30~7,27 (m, 2H), 7,16~6,80 (m, 14H), 6,64~6,62 (m, 2H), 4,08~4,06 (m, 1H), 3,51~3,31 (m, 6H), 3,21~3,04 (m, 13H), 2,84 (s, 6H), 2,83 (s, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,24~2,14 (m, 2H);

25

Compuesto 156

(R)-4-(3-(4-(4-(4-((4-dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil) sulfonil)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-5-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirrol-3-carboxamida

5

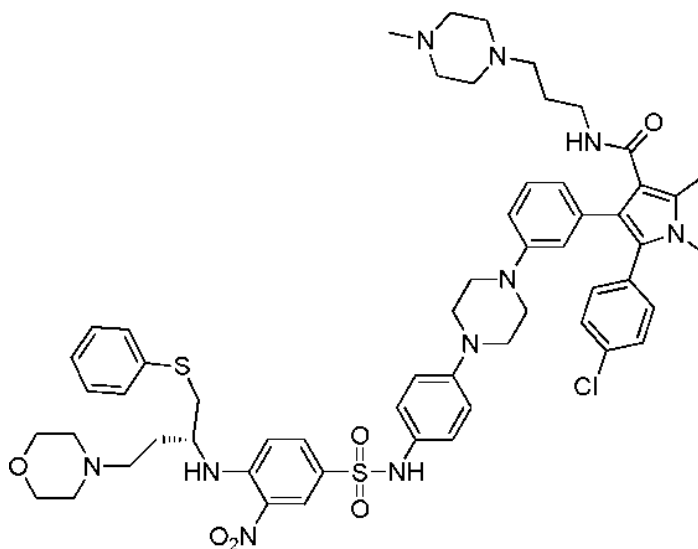
**BM-779**

10 EM IEN: m/z 1118,3 (M + H)⁺;

Compuesto 157

(R)-5-(4-clorofenil)-1,2-dimetil-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-4-(3-(4-(4-(4-((4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1H-pirrol-3-carboxamida

15

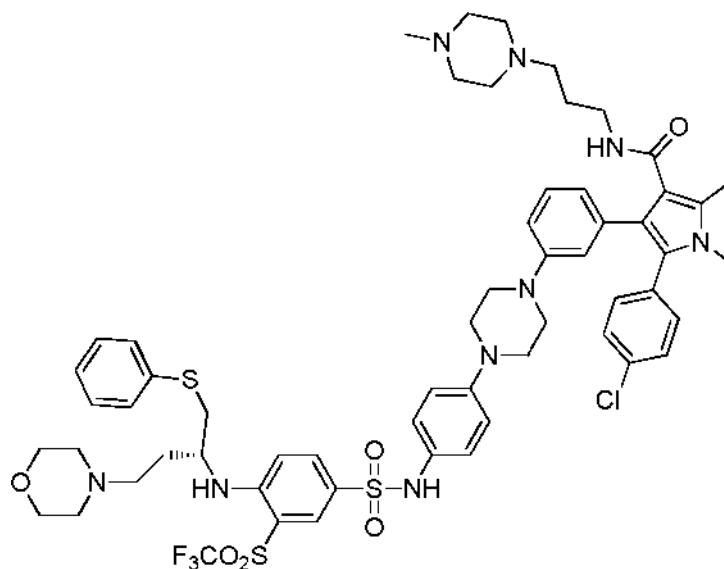
**BM-780**

20 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,29 (d, J = 2,2, 1H), 7,60 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,29~6,90 (m, 16H), 6,75~6,74 (m, 2H), 4,09~3,98 (m, 3H), 3,72~3,69 (m, 2H), 3,39~3,32 (m, 12H), 3,26~3,06 (m, 17H), 2,84~2,78 (m, 5H), 2,99 (s, 3H), 2,28~2,18 (m, 2H), 1,79~1,74 (m, 2H);

Compuesto 158

(*R*)-5-(4-clorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-4-(3-(4-(4-(4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-(trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5

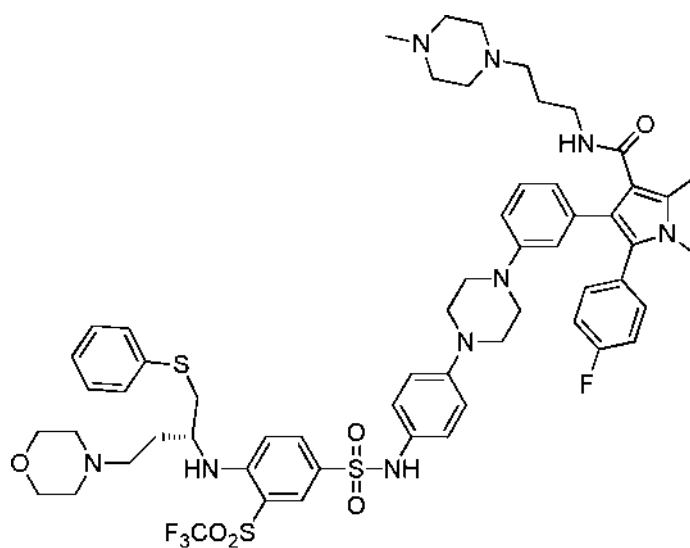
**BM-781**

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,88 (d, J = 2,1, 1H), 7,70 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,30~7,26 (m, 4H), 7,19~7,09 (m, 6H), 7,04~6,88 (m, 5H), 6,85~6,71 (m, 3H), 3,99~3,97 (m, 3H), 3,72~3,70 (m, 2H), 3,40~3,32 (m, 9H), 3,26~3,11 (m, 20H), 2,81 (s, 3H), 2,72 (t, J = 7,1, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,24~2,20 (m, 1H), 2,10~2,08 (m, 1H), 1,76~1,71 (m, 2H);

Compuesto 159

15

(*R*)-5-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-4-(3-(4-(4-(4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-(trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

**BM-782**

20

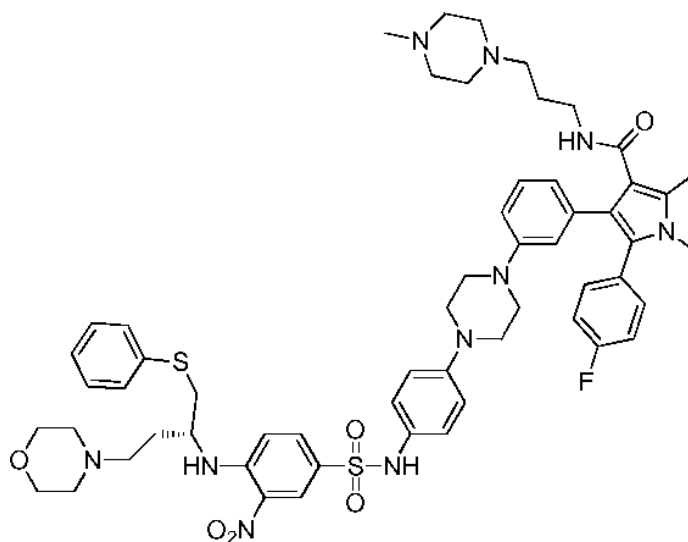
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,85 (d, J = 2,0, 1H), 7,69 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,26~7,23 (m, 2H), 7,20~7,10 (m, 6H), 7,05~6,93 (m, 7H), 6,80~6,77 (m, 3H), 3,97~3,94 (m, 3H), 3,69~3,67 (m, 2H), 3,45~3,29 (m, 18H), 3,25~3,04 (m, 11H), 2,90~2,86 (m, 5H), 2,40 (s, 3H), 2,21~2,17 (m, 1H), 2,07~2,03 (m, 1H), 1,81~1,77 (m, 2H);

5

Compuesto 160

(*R*)-5-(4-fluorofenil)-1,2-dimetil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-4-(3-(4-(4-(4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

10

**BM-783**

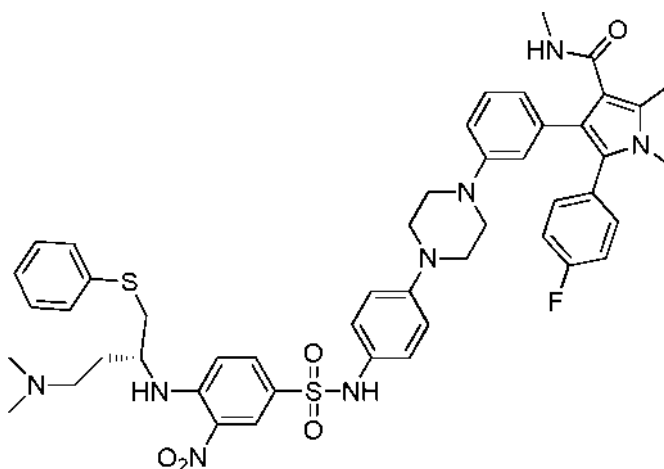
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,28 (d, J = 2,3, 1H), 7,59 (dd, J = 2,3, 9,2, 1H), 7,20~6,89 (m, 16H), 6,79~6,77 ((m, 2H), 4,11~4,08 (m, 1H), 3,97~3,94 (m, 2H), 3,73~3,69 (m, 2H), 3,49~3,29 (m, 18H), 3,24~3,04 (m, 11H), 2,90~2,86 (m, 5H), 2,40 (s, 3H), 2,27~2,17 (m, 2H), 1,81~1,77 (m, 2H);

15

Compuesto 161

(*R*)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-5-(4-fluorofenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

20

**BM-784**

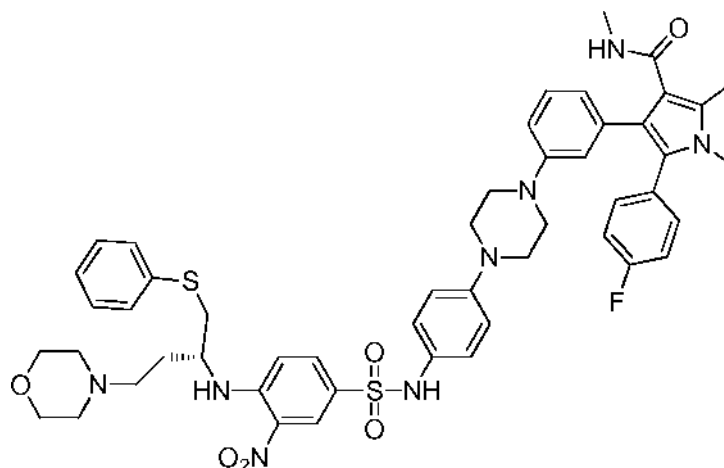
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,29 (d, J = 2,3, 1H), 7,59 (dd, J = 2,3, 9,2, 1H), 7,19~6,89 (m, 17H), 6,81 (d, J = 7,7, 1H), 4,09~4,06 (m, 1H), 3,34~3,31 (m, 12H), 3,20~3,13 (m, 3H), 2,82 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,23~2,14 (m, 2H);

25

Compuesto 162

(*R*)-5-(4-fluorofenil)-*N*,1,2-trimetil-4-(3-(4-(4-(4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

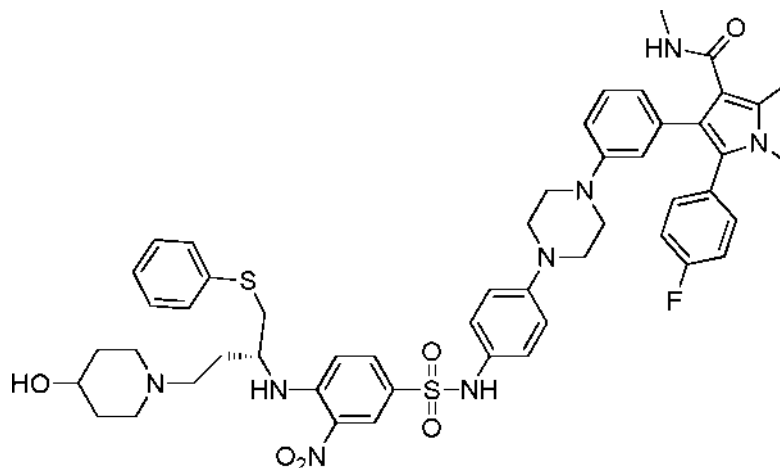
5

**BM-785**

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,30 (d, J = 2,2, 1H), 7,59 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,18~6,88 (m, 17H), 6,79 (d, J = 7,7, 1H), 4,10~4,07 (m, 1H), 3,99~3,95 (m, 2H), 3,72~3,68 (m, 2H), 3,41~3,31 (m, 13H), 3,36~3,06 (m, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,28~2,18 (m, 2H);

Compuesto 163

15 (*R*)-5-(4-fluorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

**BM-786**

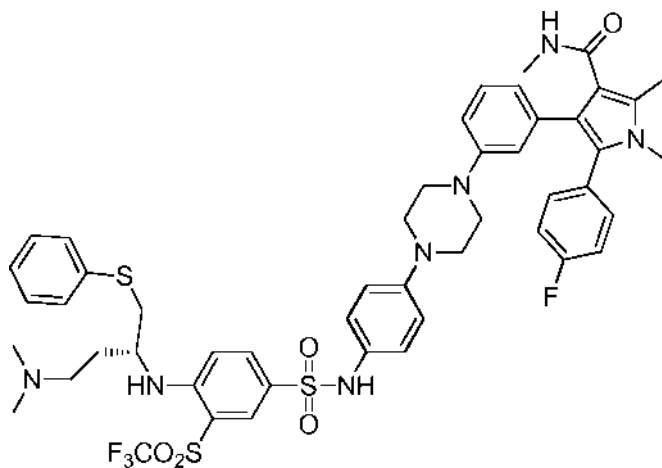
20 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,30 (d, J = 2,2, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 9,2, 1H), 7,16~6,89 (m, 16H), 6,83 (s, 1H), 6,74 (d, J = 7,7, 1H), 4,04~3,70 (m, 2H), 3,52~3,50 (m, 1H), 3,36~3,29 (m, 7H), 3,26~3,14 (m, 10H), 2,99~2,91 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,28~2,06 (m, 3H), 1,90~1,87 (m, 2H), 1,66~1,62 (m, 1H);

25

Compuesto 164

(*R*)-4-(3-(4-(4-(4-((4-dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-
 ((trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-5-(4-
 fluorofenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5

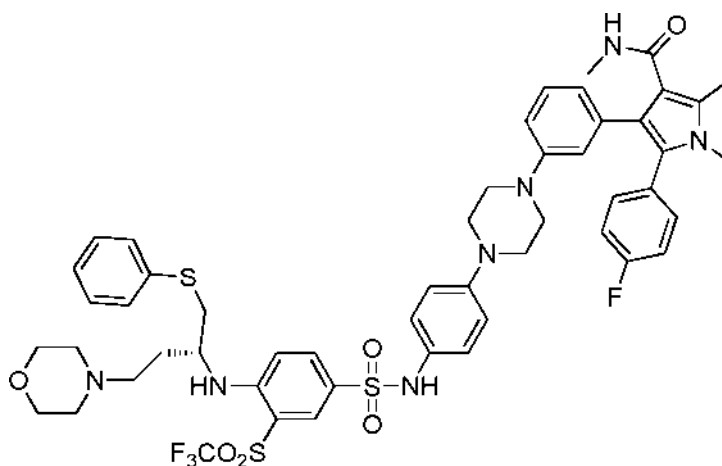
**BM-787**

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,87 (d, J = 2,0, 1H), 7,70 (m, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,28~7,25 (m, 2H), 7,20~7,12 (m, 6H),
 7,06~6,99 (m, 7H), 6,90 (s, 1H), 6,81~6,78 (m, 2H), 3,99~3,94 (m, 1H), 3, 35~3,28 (m, 11H), 3,20~3,03 (m, 4H), 2,81
 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,18~2,01 (m, 2H);

Compuesto 165

(*R*)-5-(4-fluorofenil)-*N*,1,2-trimetil-4-(3-(4-(4-(4-(4-morfolino-1-
 (feniltio)butan-2-il)amino)-3-
 ((trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-pirrol
 -3-carboxamida

15

**BM-788**

20

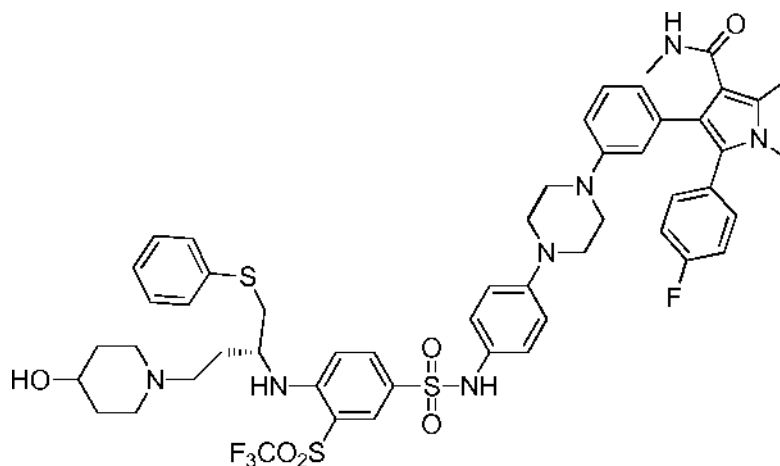
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,87 (d, J = 1,9, 1H), 7,70 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,28~7,25 (m, 2H), 7,20~7,12 (m,
 6H), 7,06~6,99 (m, 7H), 6,90 (s, 1H), 6,81~6,78 (m, 2H), 3,98~3,95 (m, 3H), 3,70~3,68 (m, 2H), 3,45~3,33 (m, 13H),
 3,23~3,05 (m, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,22~2,18 (m, 1H), 2,08~2,04 (m, 1H);

25

Compuesto 166

(*R*)-5-(4-fluorofenil)-4-(3-(4-(4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-*N*,1,2-trimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5



BM-789

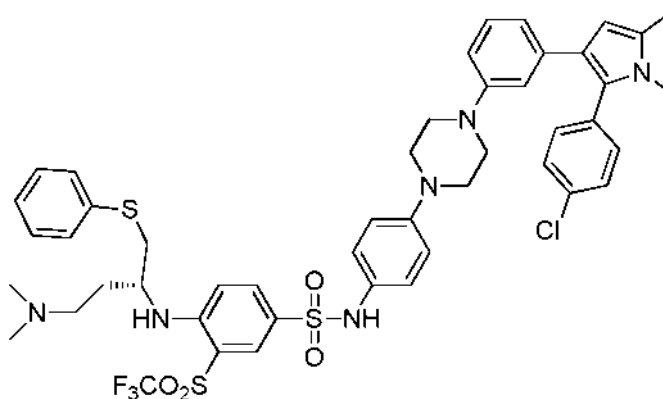
10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,88 (d, J = 2,0, 1H), 7,69 (dd, J = 2,0, 9,2, 1H), 7,27~7,26 (m, 2H), 7,18~7,12 (m, 6H), 7,05~6,95 (m, 7H), 6,87 (s, 1H), 6,81~6,76 (m, 2H), 4,03~3,75 (m, 2H), 3,50~3,30 (m, 13H), 3,21~2,89 (m, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,20~2,18 (m, 1H), 2,06~2,04 (m, 2H), 1,89~1,86 (m, 2H), 1,65~1,62 (m, 1H)

Compuesto 167

(*R*)-*N*-(4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)fenil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl) bencenosulfonamida

15

20



BM-790

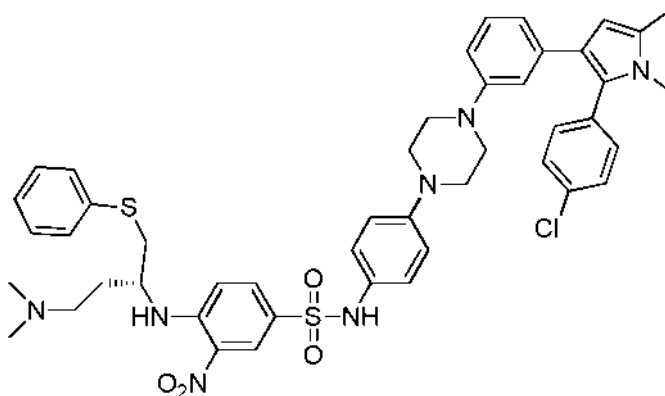
EM IEN: *m/z* 951,3 (M + H)⁺;

25

Compuesto 168

(*R*)-*N*-(4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)fenil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5



BM-791

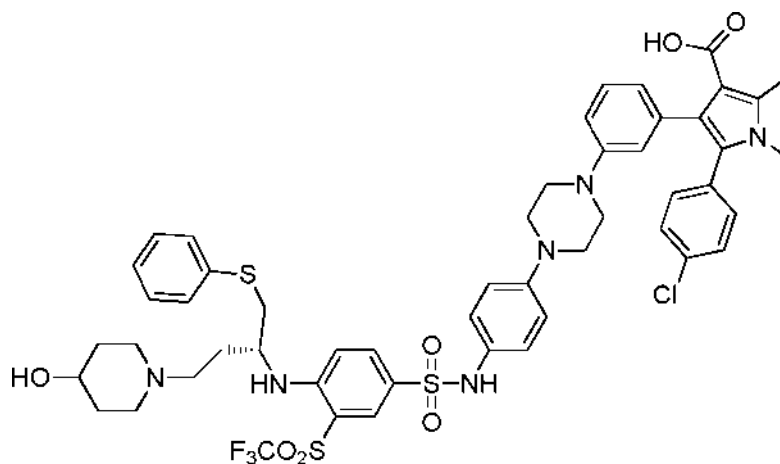
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,28 (d, J = 2,2, 1H), 7,59 (dd, J = 2,2, 9,1, 1H), 7,34 (d, J = 8,4, 2H), 7,18~6,89 (m, 17H), 4,09~4,05 (m, 1H), 3,36~3,27 (m, 1H), 3,20~3,14 (m, 4H), 2,82 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,16~2,14 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD), δ 148,02, 148,95, 147,2, 140,1, 136,2, 134,7, 134,4, 134,0, 133,7, 132,7, 132,2, 131,6, 131,2, 130,6, 130,1, 130,0, 128,0, 127,9, 127,5, 125,5, 124,1, 122,0, 119,0, 118,9, 116,2, 55,9, 53,2, 52,4, 50,2, 43,5,39,5,31,6,30,1, 12,4;

10

Compuesto 169

Ácido (*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

15



BM-792

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,86 (1H, s), 7,71 (d, J = 9,2, 1H), 7,27~7,25 (m, 4H), 7,20~6,79 (m, 14H), 4,03~3,75 (m, 2H), 3,49~3,31 (m, 13H), 3,14~2,89 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,26~1,88 (m, 5H), 1,67~1,63 (m, 1H);

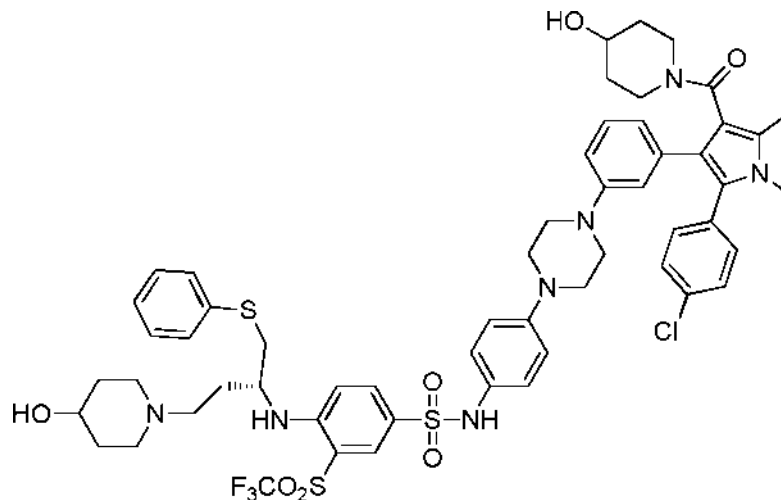
20

25

Compuesto 170

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)-4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-1,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)fenil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida

5



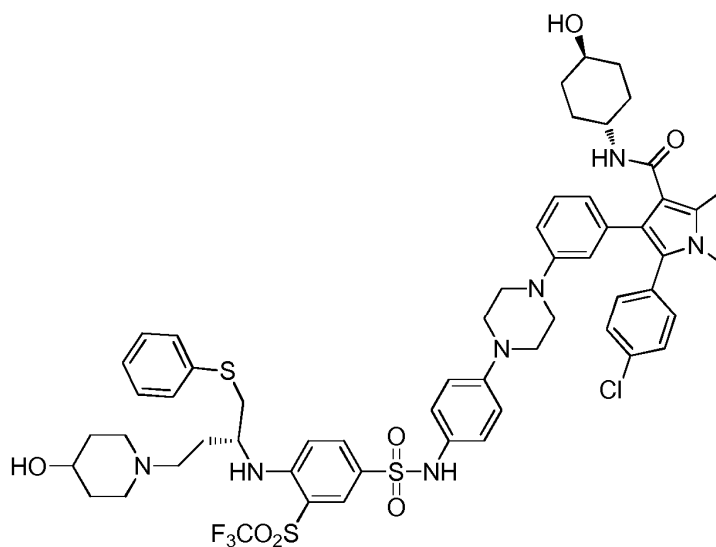
BM-793

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,88 (d, J = 2,0, 1H), 7,70 (d, J = 9,3, 1H), 7,34~7,25 (m, 4H), 7,16~6,71 (m, 14H), 4,12~3,28 (m, 16H), 3,16~2,89 (m, 10H), 2,27~2,24 (m, 4H), 2,06~2,02 (m, 2H), 1,88~1,86 (m, 2H), 1,73~1,06 (m, 5H);

Compuesto 171

5-(4-clorofenil)-N-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-4-(3-(4-(4-((R)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

15



BM-794

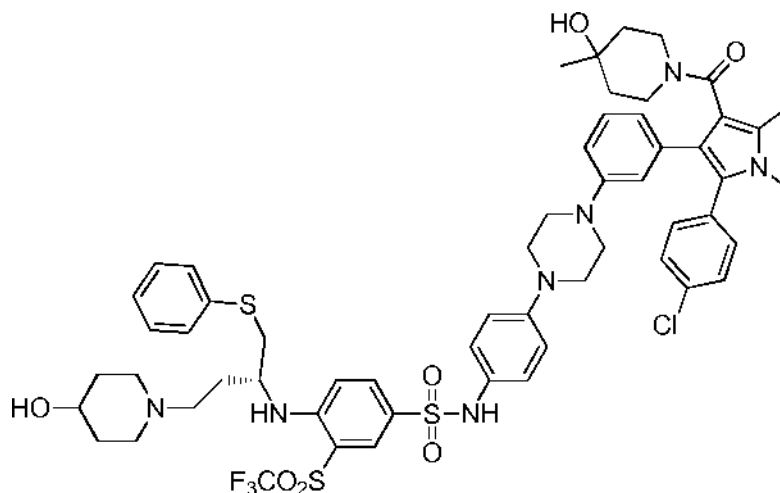
20

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,86 (d, J = 2,1, 1H), 7,67 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,27~7,24 (m, 4H), 7,18~7,04 (m, 6H), 7,01~6,94 (m, 5H), 6,80~6,75 (m, 3H), 4,01~3,28 (m, 15H), 3,19~2,87 (m, 8H), 2,40 (s, 3H), 2,18~1,60 (m, 10H), 1,30~1,18 (m, 2H), 1,03~0,92 (m, 2H);

Compuesto 172

5

(*R*)-*N*-(4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)-4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-carbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)fenil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida

**BM-795**

10

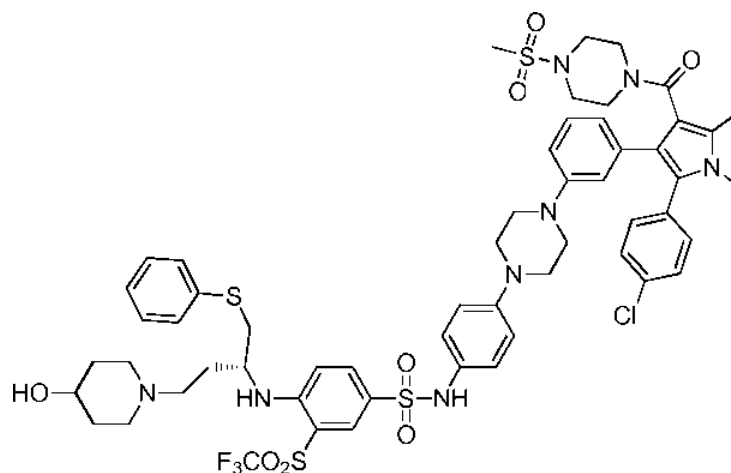
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,89 (s, 1H), 7,69~7,67 (m, 1H), 7,35~7,27 (m, 4H), 7,18~7,12 (m, 5H), 7,09~6,94 (m, 5H), 6,87~6,58 (m, 4H), 4,27~4,22 (m, 1H), 4,08~3,95 (m, 2H), 3,75~3,50 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,31~3,29 (m, 6H), 3,22~2,90 (m, 11H), 2,28~2,25 (m, 4H), 2,10~2,07 (m, 2H), 1,98~1,88 (m, 2H), 1,66~1,42 (m, 3H), 1,25~0,86 (m, 5H);

15

Compuesto 173

20

(*R*)-*N*-(4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)-1,5-dimetil-4-(4-(metilsulfonyl)piperazina-1-carbonil)-1*H*-pirrol-3-il)fenil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamido

**BM-796**

25

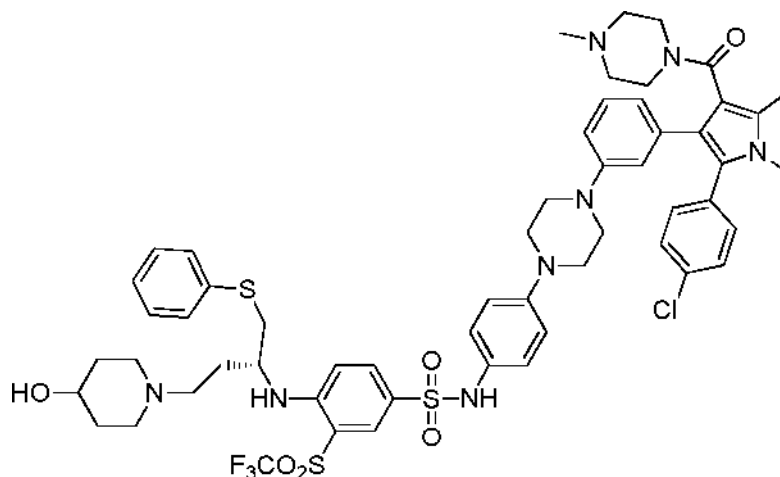
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,90 (d, J = 1,9, 1H), 7,67 (dd, J = 1,9, 9,1, 1H), 7,34 (d, J = 8,5, 2H), 7,28~7,25 (m, 2H), 7,19~6,83 (m, 11H), 6,77 (dd, J = 3,4, 9,3, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,57 (d, J = 7,6, 1H), 4,09~3,76 (m, 3H), 3,56~3,29 (m, 9H), 3,24~2,83 (m, 16H), 2,59~2,57 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23~2,07 (m, 3H), 1,88 (a, 2H),

1,66~1,61 (m, 1H);

Compuesto 174

5

(*R*)-*N*-(4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)-1,5-dimetil-4-(4-metilpiperazina-1-carbonil)-1*H*-pirrol-3-il)fenil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida

**BM-797**

10

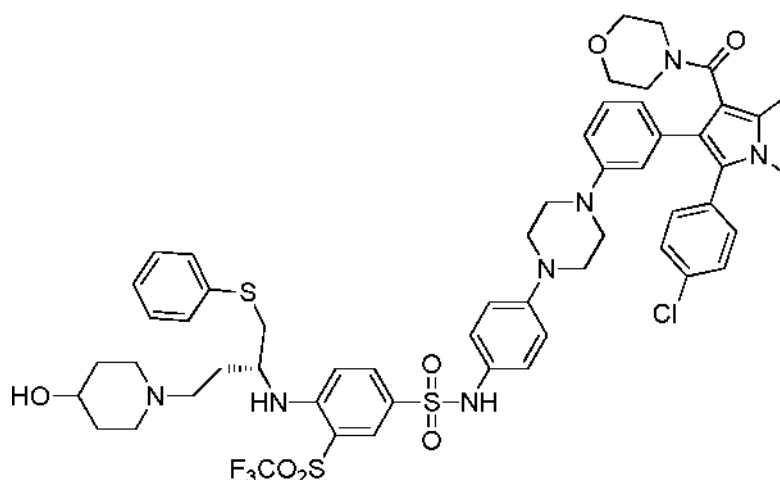
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,87 (d, J = 1,8, 1H), 7,69 (dd, J = 1,9, 9,2, 1H), 7,34 (d, J = 8,4, 2H), 7,29~7,26 (m, 2H), 7,18~7,15 (m, 6H), 7,04~6,96 (m, 4H), 6,89 (d, J = 7,4, 1H), 6,80 (d, J = 9,2, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,59 (d, J = 7,5, 1H), 4,64 (a, 1H), 4,04~3,96 (m, 2H), 3,75~3,31 (m, 8H), 3,21~2,54 (m, 21H), 2,30 (s, 3H), 2,22~1,88 (m, 5H), 1,67~1,63 (m, 1H);

15

Compuesto 175

20

(*R*)-*N*-(4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)-1,5-dimetil-4-(morfolina-4-carbonil)-1*H*-pirrol)-3-il)fenil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida

**BM-798**

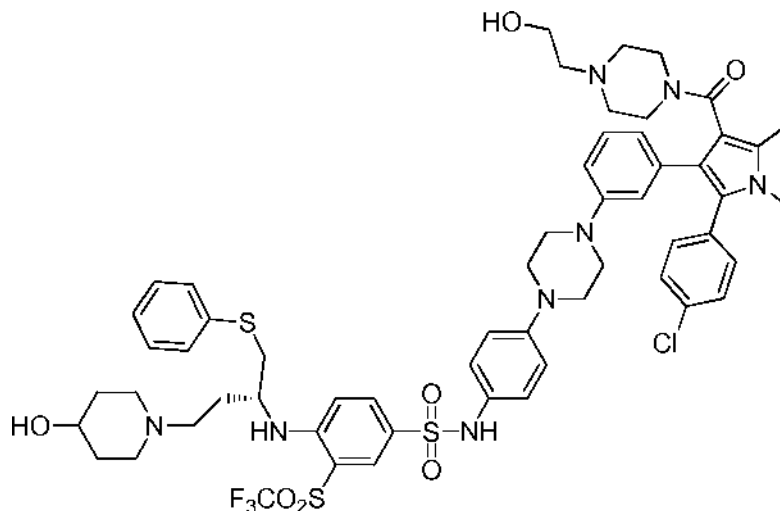
25

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,90 (d, J = 2,0, 1H), 7,69 (dd, J = 2,0, 9,2, 1H), 7,66 (d, J = 8,6, 2H), 7,28~7,27 (m, 2H), 7,19~7,11 (m, 6H), 7,06~6,99 (m, 4H), 6,92~6,89 (m, 1H), 6,81~6,78 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,62 (d, J = 7,7, 1H), 4,04~3,72 (m, 3H), 3,55~3,29 (m, 10H), 3,22~2,90 (m, 15H), 2,39 (a, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,23~2,21 (m, 1H), 2,10~2,07 (m, 2H), 1,88 (a, 2H), 1,66~1,62 (m, 1H);

Compuesto 176

(*R*)-*N*-(4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)-4-(4-(2-hidroxi-etil)piperazina-1-carbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)fenil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)benzenosulfonamida

5

**BM-799**

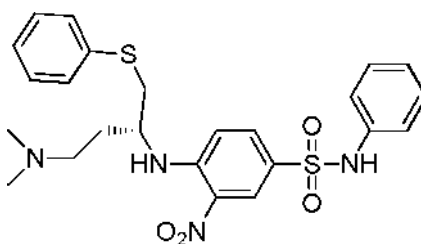
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,88 (d, J = 2,0, 1H), 7,69 (dd, J = 2,1, 9,2, 1H), 7,35 (d, J = 8,6, 2H), 7,29~7,27 (m, 2H), 7,19~7,16 (m, 6H), 7,02 (d, J = 9,1, 2H), 6,94 (d, J = 9,1, 2H), 6,88~6,85 (m, 1H), 6,80 (d, J = 9,2, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,57 (d, J = 7,7, 1H), 4,06~3,95 (m, 2H), 3,71~3,32 (m, 10H), 3,18~2,91 (m, 21 H), 2,31 (s, 3H), 2,24~1,99 (m, 3H), 1,89 (a, 2H), 1,67~1,63 (m, 1H);

10

Compuesto 177

(*R*)-4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitro-fenilbenzenosulfonamida

15

**BM-902**

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,38 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 9,3, 1H), 7,62 (dd, J = 2,1, 9,1, 1H), 7,28~7,23 (m, 2H), 7,18~6,97 (m, 8H), 6,90 (d, J = 9,3, 1H), 4,11~4,07 (m, 1H), 3,40~3,33 (m, 1H), 3,23~3,09 (m, 3H), 2,85 (s, 6H), 2,31~2,11 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD), δ 147,9, 139,0, 136,1, 134,4, 132,3, 131,5, 130,3, 128,0, 127,9, 127,7, 125,8, 121,8, 116,1, 55,9, 52,3, 43,5, 39,4, 30,1;

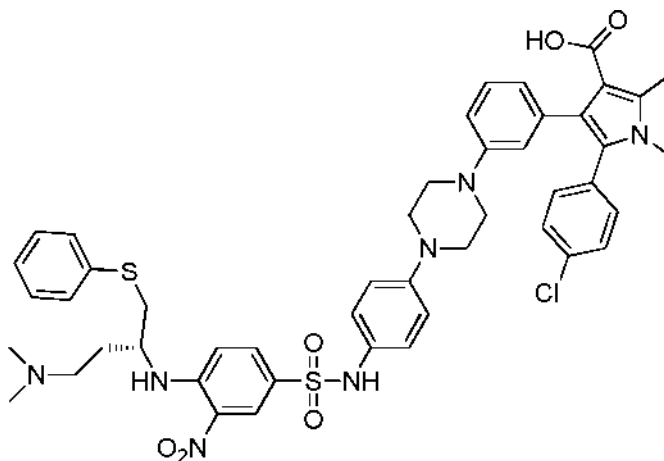
20

25

Compuesto 178

Ácido (*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-((*R*)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

5



BM-903

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,30 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,26~7,23 (m, 2H), 7,18~7,13 (m, 3H), 7,09~6,88 (m, 13H), 4,10~4,07 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,36~3,29 (m, 9H), 3,21~3,15 (m, 3H), 2,83 (s, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,26~2,10 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD), δ 169,1, 148,5, 148,0, 146,9, 139,0, 138,4, 136,2, 134,8, 134,4, 134,0, 132,3, 132,2, 132,1, 131,9, 131,6, 130,1, 129,6, 129,5, 129,0, 128,0, 127,9, 127,6, 124,8, 124,3, 122,9, 118,9, 117,2, 116,2, 111,5, 55,9, 53,2, 52,4, 50,1, 43,5, 39,5, 32,2, 30,1, 12,1;

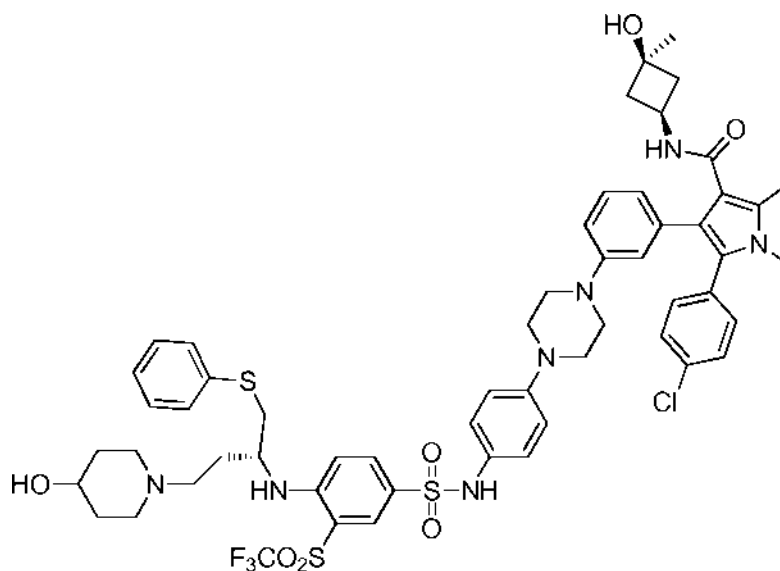
10

Compuesto 179

5-(4-clorofenil)-*N*-((1*S*,3*S*)-3-hidroxi-3-metilciclobutil)-4-(3-(4-(4-(4-((*R*)-4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-(trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15

20



BM-904

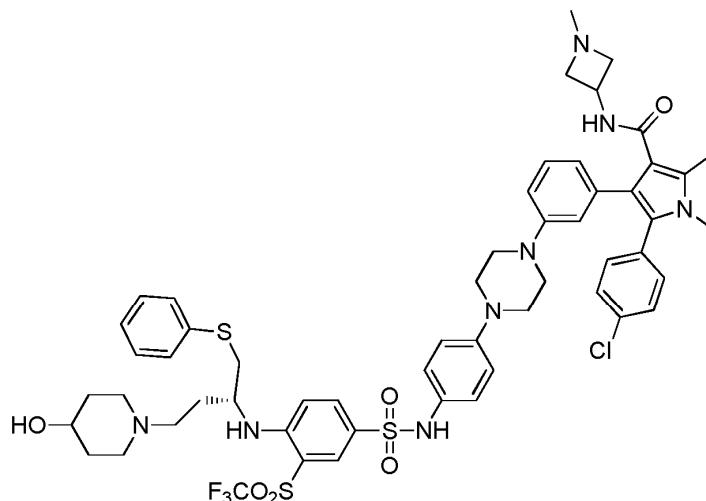
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,90 (d, J = 2,1, 1H), 7,38 (dd, J = 2,0, 9,1, 1H), 7,31~7,28 (m, 4H), 7,21~7,11 (m, 6H), 7,07~6,97 (m, 5H), 6,84~6,75 (m, 3H), 4,04~3,86 (m, 3H), 3,50~3,30 (m, 10H), 3,27~2,91 (m, 8H), 2,43 (s, 3H), 2,31~2,19 (m, 3H), 2,10~2,07 (m, 2H), 1,88 (a, 2H), 1,73~1,62 (m, 3H), 1,26 (s, 3H);

25

Compuesto 180

(*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1,2-dimetil-*N*-(1-metilazetidín-3-il)-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5

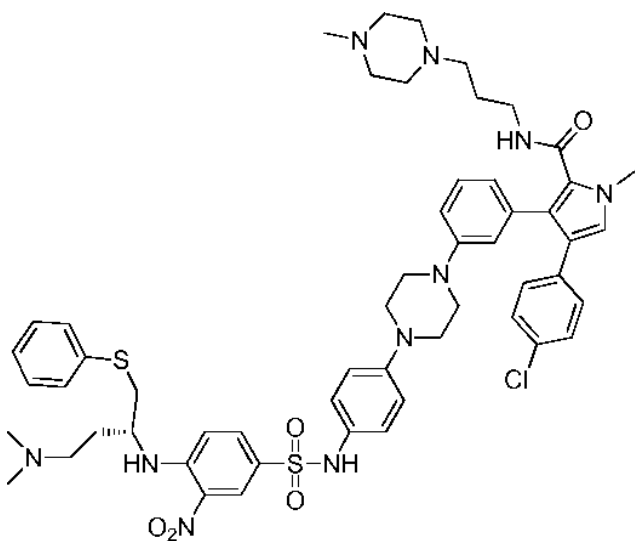
**BM-905**

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,87 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,1, 1H), 7,30~7,24 (m, 4H), 7,18~7,09 (m, 5H), 7,00~6,87 (m, 5H), 6,79~6,66 (m, 4H), 4,19~3,40 (m, 12H), 3,20~2,43 (m, 19H), 2,24~2,21 (m, 1H), 2,09~2,05 (m, 2H), 1,87 (a, 2H), 1,64~1,60 (m, 1H);

Compuesto 181

15

(*R*)-4-(4-clorofenil)-3-(3-(4-(4-(4-((dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1-metil-*N*-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1*H*-pirrol-2-carboxamida

**BM-906**

20

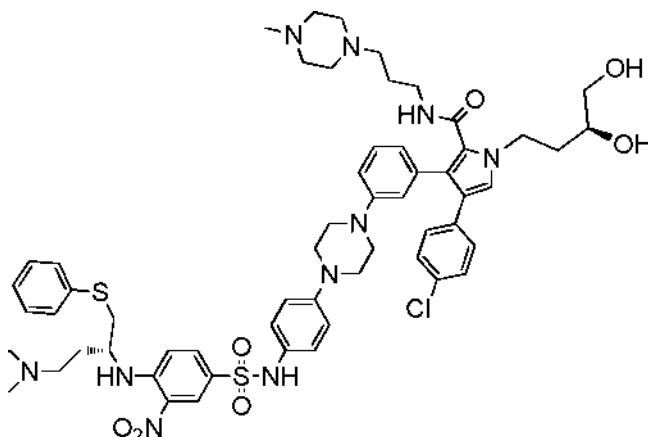
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,30 (d, J = 2,2, 1H), 7,59 (dd, J = 2,2, 9,1, 1H), 7,28 (t, J = 7,9, 1H), 7,16~6,89 (m, 16H), 6,82~6,77 (m, 2H), 4,09~4,06 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,33~3,28 (m, 6H), 3,25~3,09 (m, 16H), 2,83 (s, 9H), 2,62~2,57 (m, 2H), 2,24~2,14 (m, 2H), 1,65~1,61 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD), δ 165,1, 151,6, 147,9, 137,4, 136,2, 135,0, 134,4, 132,5, 132,2, 131,6, 130,7, 130,1, 129,2, 128,0, 127,9, 127,6, 126,7, 126,4, 125,8, 124,2, 123,3,

120,1, 118,9, 116,9, 116,2, 55,9, 55,4, 52,9, 52,4, 51,1, 50,6, 50,5, 43,6, 43,5, 39,5, 37,5, 36,3, 30,1, 25,9;

Compuesto 182

5

4-(4-clorofenil)-1-((S)-3,4-dihidroxibutil)-3-(3-(4-(4-(4-(((R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilitio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirrol-2-carboxamida

**BM-907**

10

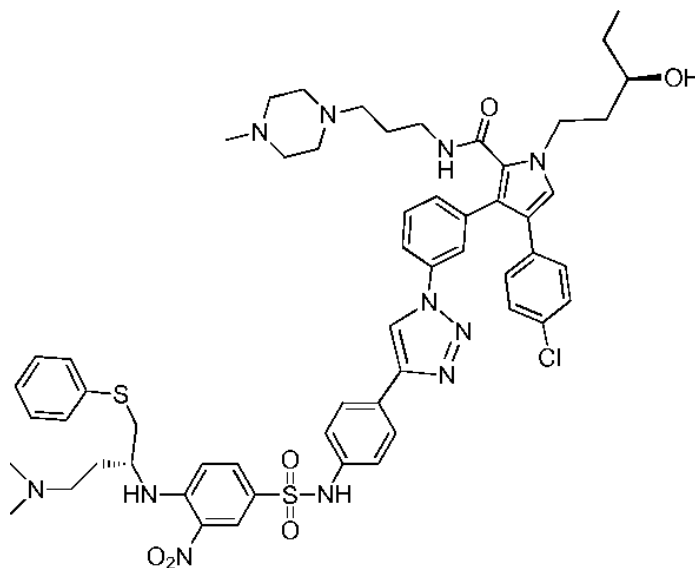
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,30 (d, J = 2,2, 1H), 7,59 (dd, J = 2,2, 1H), 7,59 (dd, J = 2,3, 9,2, 1H), 7,28 (t, J = 7,9, 1H), 7,18~6,98 (m, 14H), 6,91 (d, J = 9,4, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,78 (d, J = 7,5, 1H), 4,38~4,28 (m, 2H), 4,09~4,08 (m, 2H), 3,55~3,32 (m, 11H), 3,21~3,15 (m, 14H), 2,84 (s, 3H), 2,83 (s, 6H), 2,70~2,65 (m, 2H), 2,25~1,99 (m, 3H), 1,78~1,64 (m, 3H);

15

Compuesto 183

20

4-(4-clorofenil)-1-((S)-3,4-dihidroxibutil)-3-(3-(4-(4-(4-(((R)-4-(dimetilamino)-1-(fenilitio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirrol-2-carboxamida

**BM-908**

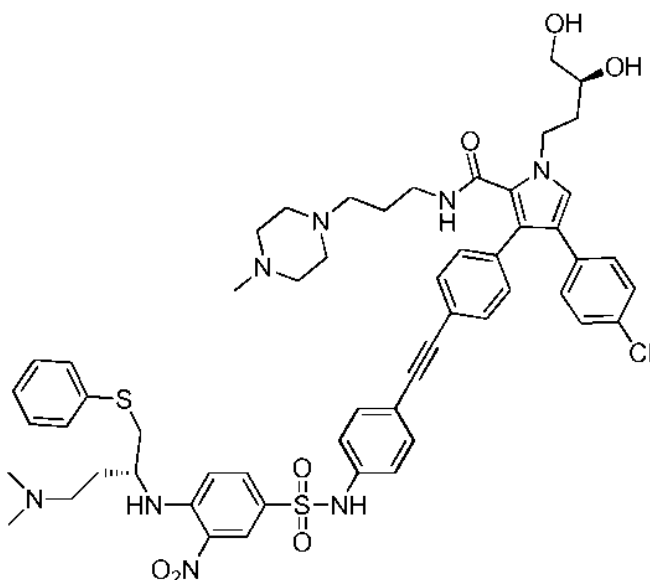
25

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,67 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,2, 1H), 7,78~7,70 (m, 4H), 7,62 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,47 (t, J = 7,0, 1H), 7,24~7,21 (m, 3H), 7,12~7,01 (m, 7H), 6,94~6,88 (m, 4H), 4,35~4,28 (m, 2H), 4,07~4,06 (m, 1H), 3,54~3,34 (m, 9H), 3,20~3,11 (m, 8H), 2,84~2,80 (m, 11H), 2,19~2,15 (m, 3H), 1,71~1,66 (m, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD), δ 165,4, 148,9, 148,1, 139,3, 138,3, 138,0, 136,1, 134,7, 134,3, 132,9, 132,4, 132,2, 131,5, 131,0,

130,8, 130,0, 129,4, 128,1, 127,8, 127,7, 127,4, 127,1, 124,8, 124,5, 123,6, 123,4, 121,9, 120,1, 119,9, 116,4, 70,2, 67,3, 55,9, 55,5, 52,4, 50,3, 46,1, 43,5, 39,4, 37,7, 36,4, 30,1, 25,7;

Compuesto 184

4-(4-clorofenil)-1-((S)-3,4-dihidroxitul)-3-(4-((4-(4-(((R)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)etnil)fenil)-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirrol-2-carboxamida

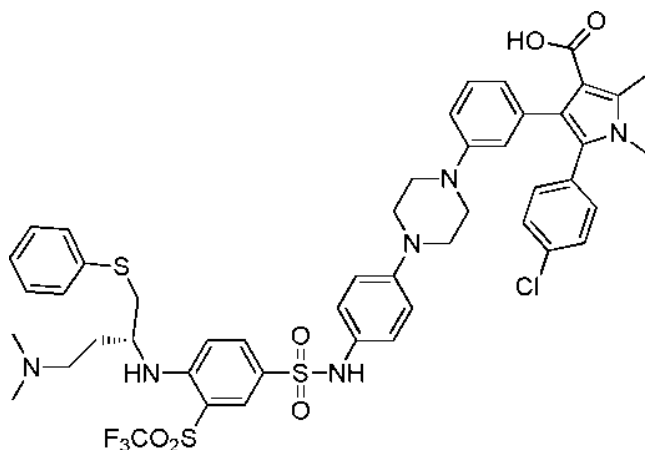


BM-909

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,32 (d, J = 1,8, 1H), 7,56 (d, J = 9,1, 1H), 7,57~7,54 (m, 4H), 7,08~6,83 (m, 15H), 4,26~4,17 (m, 2H), 4,01~3,09 (m, 1H), 3,43~3,25 (m, 7H), 3,12~3,00 (m, 10H), 2,74 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,39~2,37 (m, 2H), 2,16~2,07 (m, 3H), 1,69~1,54 (m, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD), δ 164,0, 146,7, 138,0, 135,0, 134,8, 133,4, 132,9, 132,3, 131,3, 131,1, 130,8, 130,5, 130,1, 129,2, 128,7, 127,9, 126,6, 126,5, 126,1, 125,4, 123,9, 123,3, 122,0, 121,6, 119,7, 118,9, 114,9, 89,0, 88,8, 68,8, 65,8, 54,5, 54,1, 51,7, 50,9, 49,4, 44,7, 42,2, 42,1, 38,0, 36,4, 35,0, 28,7, 24,5;

Compuesto 185

Ácido (R)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1,2-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico



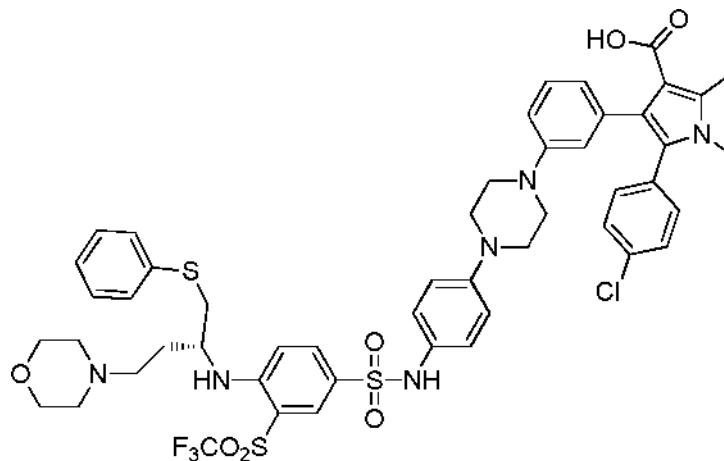
BM-910

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,85 (d, J = 2,0, 1H), 7,70 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,26~6,96 (m, 16H), 6,86~6,78 (m, 2H), 3,98~3,91 (m, 1H), 3,42~3,31 (m, 11H), 3,20~3,02 (m, 4H), 2,80 (s, 6H), 2,57 (s, 3H), 2,25~1,98 (m, 2H);

Compuesto 186

5

Ácido (*R*)-5-(4-clorofenil)-1,2-dimetil-4-(3-(4-(4-(4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

**BM-911**

10

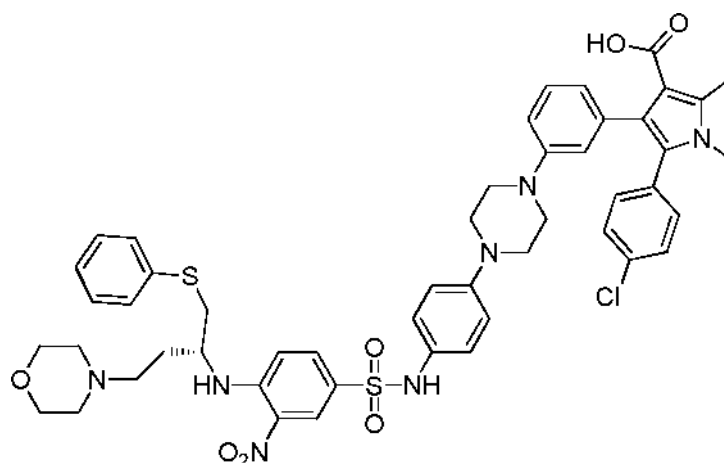
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,93 (d, J = 2,1, 1H), 7,74 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,44~6,89 (m, 17H), 6,83 (d, J = 9,4, 1H), 4,03~3,98 (m, 3H), 3,78~3,71 (m, 2H), 3,56~3,36 (m, 11H), 3,25~3,09 (m, 8H), 2,64 (s, 3H), 2,32~2,24 (m, 1H), 2,13~2,09 (m, 1H);

15

Compuesto 187

20

Ácido (*R*)-5-(4-clorofenil)-1,2-dimetil-4-(3-(4-(4-(4-(4-morfolino-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1*H*-pirrol-3-carboxílico

**BM-912**

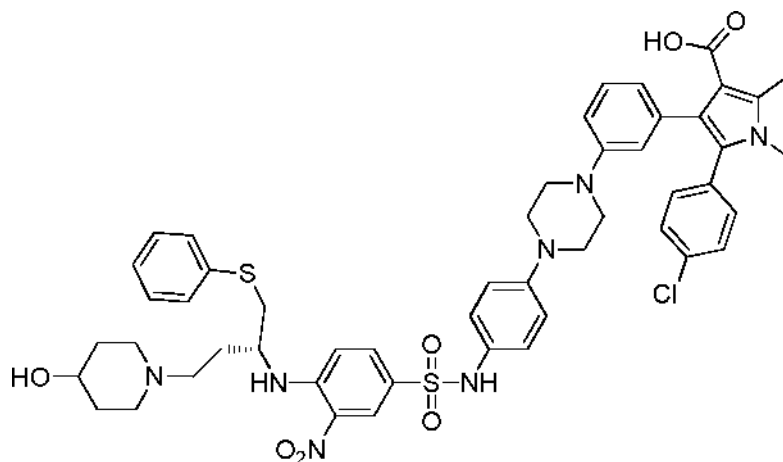
25

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,30 (d, J = 2,3, 1H), 7,61 (dd, J = 2,3, 9,2, 1H), 7,38~6,91 (m, 18H), 4,11~3,99 (m, 3H), 3,71~3,70 (m, 2H), 3,41~3,32 (m, 13H), 3,25~3,08 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,29~2,18 (m, 2H);

Compuesto 188

Ácido (*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

5

**BM-913**

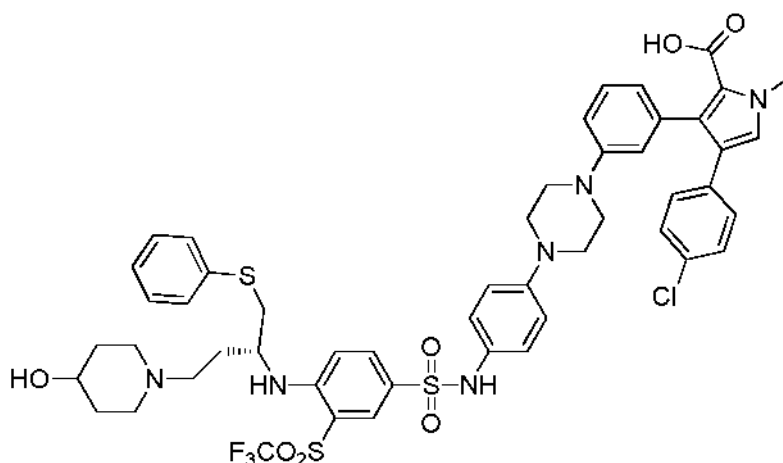
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,29 (d, J = 2,2, 1H), 7,59 (dd, J = 2,2, 9,1, 1H), 7,37~6,87 (m, 18H), 4,07~3,75 (m, 2H), 3,53~3,50 (m, 1H), 3,40~3,32 (m, 11H), 3,20~3,04 (m, 6H), 2,99~2,90 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,26~2,06 (m, 3H), 1,89~1,83 (m, 2H), 1,67~1,63 (m, 1H);

10

Compuesto 189

Ácido (*R*)-4-(4-clorofenil)-3-(3-(4-(4-(4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

15

**BM-919**

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,88 (d, J = 2,0, 1H), 7,72~7,69 (m, 1H), 7,30~7,23 (m, 3H), 7,20~6,95 (m, 14H), 6,84~6,78 (m, 2H), 4,05~4,03 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,85~3,68 (m, 1H), 3,49~3,36 (m, 10H), 3,21~2,89 (m, 6H), 2,22~1,88 (m, 5H), 1,66~1,62 (m, 1H);

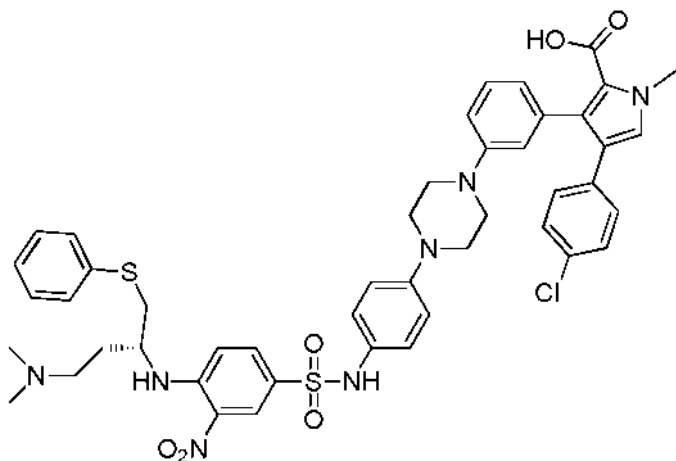
20

25

Compuesto 120

Ácido (*R*)-4-(4-clorofenil)-3-(3-(4-(4-(4-(4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

5

**BM-920**

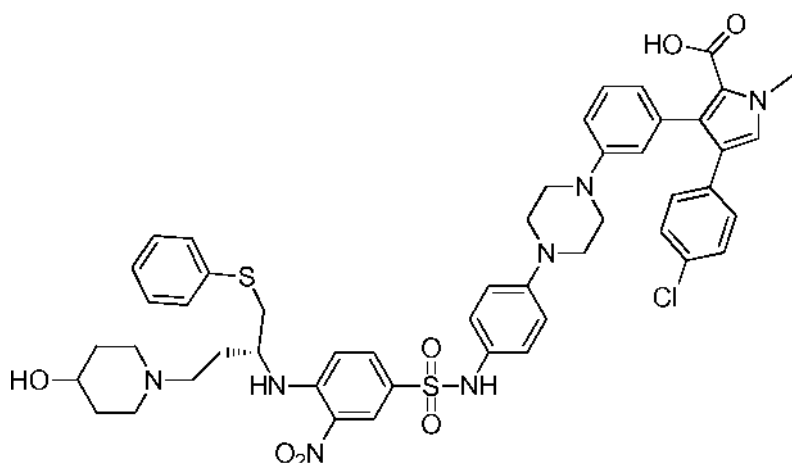
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,29 (d, J = 2,2, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 9,2, 1H), 7,27 (t, J = 7,8, 1H), 7,15~6,89 (m, 18H), 4,08~4,05 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,67~3,30 (m, 9H), 3,20~3,14 (m, 3H), 2,82 (s, 6H), 2,23~2,14 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD), δ 164,3, 147,9, 138,9, 136,2, 134,8, 134,4, 132,8, 132,6, 132,2, 131,7, 131,6, 130,6, 130,1, 130,0, 129,2, 128,7, 128,3, 128,0, 127,9, 127,6, 124,1, 124,0, 122,4, 122,0, 119,1, 117,8, 116,2, 55,9, 52,8, 52,4, 50,6, 43,5, 39,5, 38,1, 30,1;

15

Compuesto 121

Ácido (*R*)-4-(4-clorofenil)-3-(3-(4-(4-(4-(4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

20

**BM-921**

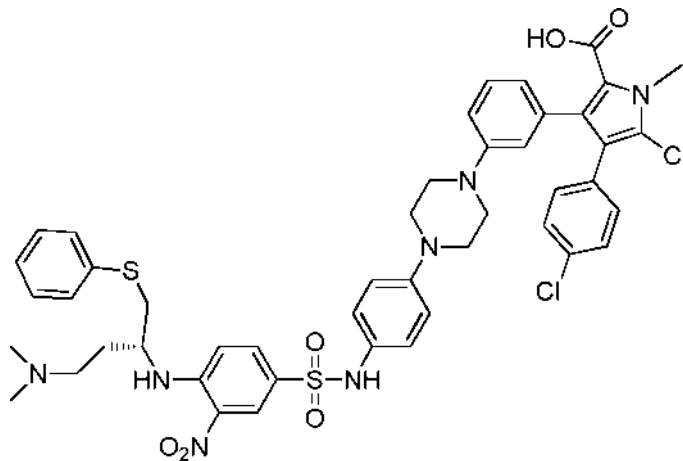
EM IEN: *m/z* 950,3 (M + H)⁺;

25

Compuesto 192

Ácido (*R*)-5-cloro-4-(4-clorofenil)-3-(3-(4-(4-(4-((4-(dimetilamino)-1-feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

5

**BM-922**

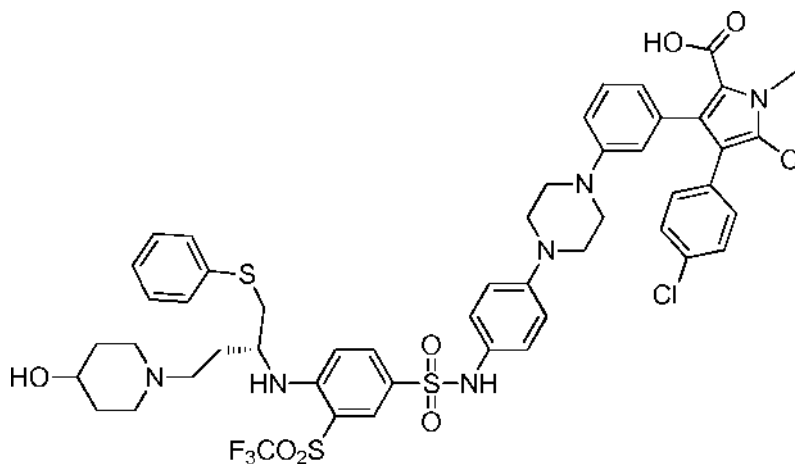
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,34 (d, J = 2,2, 1H), 7,55 (dd, J = 2,3, 9,2, 1H), 7,28~6,60 (m, 18H), 4,08~4,06 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,56~3,51 (m, 2H) 3,22~3,05 (m, 10H), 2,85 (s, 6H), 2,18~2,15 (m, 2H);

10

Compuesto 193

Ácido (*R*)-5-cloro-4-(4-clorofenil)-3-(3-(4-(4-(4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1-metil-1*H*-pirrol-2-carboxílico

15

**BM-923**

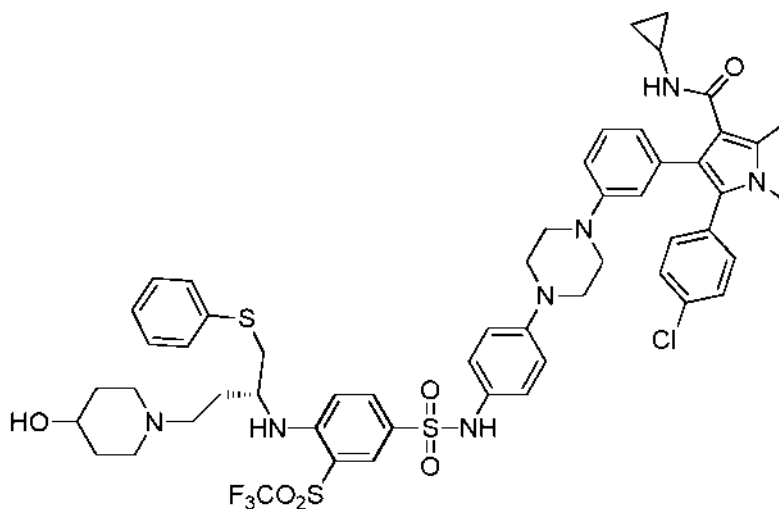
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,91 (s, 1H), 7,62 (d, J = 9,5, 1H), 7,28~6,59 (m, 18H), 3,93~3,52 (m, 5H), 3,23~3,05 (m, 16H), 2,20~2,14 (m, 1H), 2,02~1,97 (m, 2H), 1,75~1,58 (m, 3H);

20

Compuesto 194

(*R*)-5-(4-clorofenil)-*N*-ciclopropil-4-(3-(4-(4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenil)sulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

5

**BM-951**

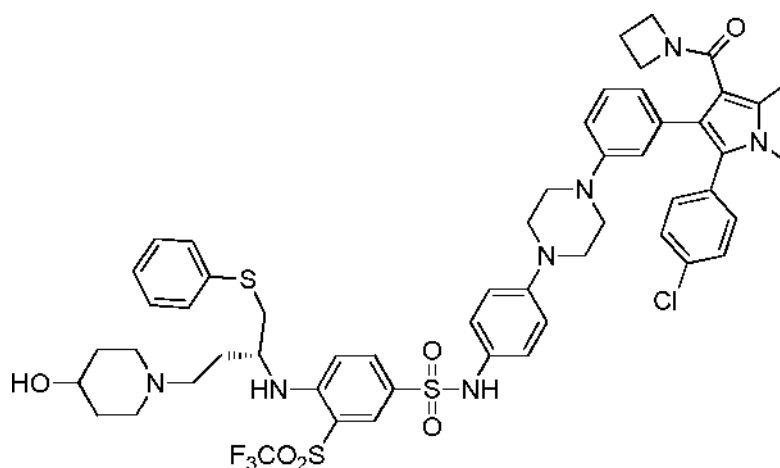
10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,89 (d, J = 2,0, 1H), 7,70 (dd, J = 2,0, 9,1, 1H), 7,30~7,26 (m, 4H), 7,20~7,9 (m, 6H), 7,07~6,97 (m, 5H), 6,85~6,73 (m, 3H), 4,04~3,70 (m, 2H), 3,53~3,38 (m, 13H), 3,22~2,94 (m, 6H), 2,63~2,57 (m, 6H), 2,63~2,57 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,20~2,06 (m, 3H), 1,89~1,86 (m, 2H), 1,66~1,62 (m, 1H), 0,64~0,57 (m, 2H), 0,23~0,18 (m, 2H);

15

Compuesto 195

(*R*)-*N*-(4-(4-(3-(4-(azetidina-1-carbonil)-2-(4-clorofenil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)fenil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida

20

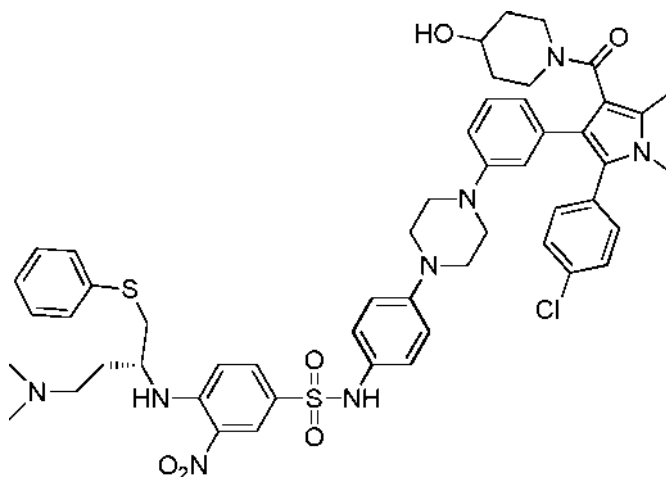
**BM-952**

25 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,88 (d, J = 2,1, 1H), 7,70 (dd, J = 2,1, 9,2, 1H), 7,34~7,26 (m, 4H), 7,20~7,12 (m, 6H), 7,08~6,96 (m, 5H), 6,85~6,79 (m, 2H), 6,72 (d, J = 7,7, 1H), 4,08~3,71 (m, 4H), 3,52~3,47 (m, 3H), 3,38~3,29 (m, 12H), 3,21~2,90 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,27~1,88 (m, 7H), 1,66~1,62 (m, 1H);

Compuesto 196

(*R*)-*N*-(4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)-4-(4-hidroxipiperidina-1-carbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)fenil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5

**BM-953**

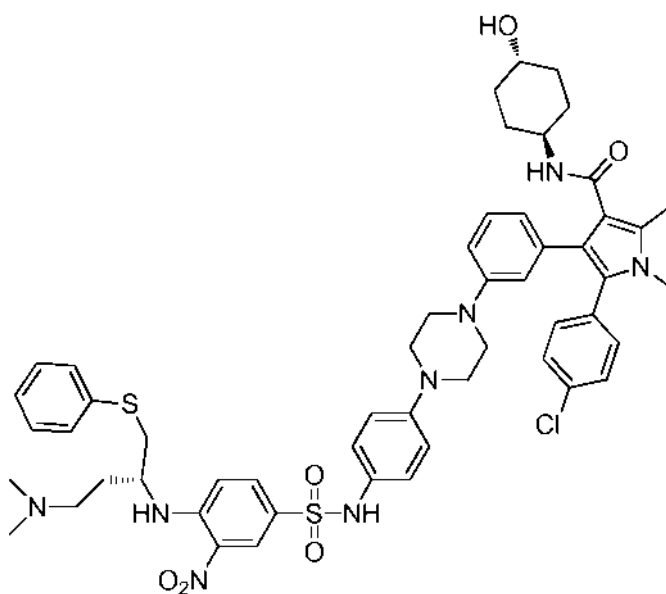
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,32 (d, J = 2,2, 1H), 7,60 (d, J = 9,0, 1H), 7,32 (d, J = 8,5, 1H), 7,17~6,90 (m, 14H), 6,78~6,63 (m, 2H), 4,10~3,85 (m, 2H), 3,62~3,51 (m, 1H), 3,40~3,32 (m, 9H), 3,21~2,90 (m, 9H), 2,83 (s, 6H), 2,28~1,98 (m, 5H), 1,73~1,06 (m, 4H);

10

Compuesto 197

5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(((*R*)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-hidroxiciclohexil)-1,2-dimetil-1*H*-pirrol-3-carboxamida

15

**BM-954**

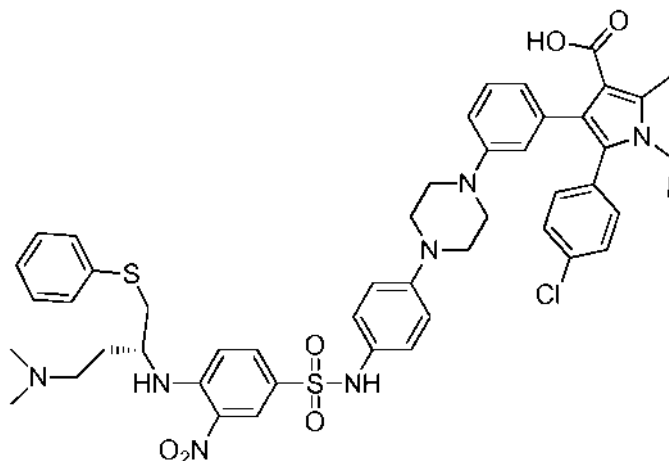
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,32 (d, J = 2,0, 1H), 7,60 (dd, J = 2,0, 9,1, 1H), 7,27 (d, J = 8,4, 2H), 7,20~6,90 (m, 14H), 6,82~6,77 (m, 2H), 4,09~4,06 (m, 1H), 3,65~3,57 (m, 1H), 3,38~3,30 (m, 9H), 3,22~3,09 (m, 7H), 2,84 (s, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,25~2,16 (m, 2H), 1,78~1,75 (m, 4H), 1,27~1,19 (m, 2H), 1,05~0,94 (m, 2H);

20

Compuesto 198

Ácido (*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1-etil-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

5

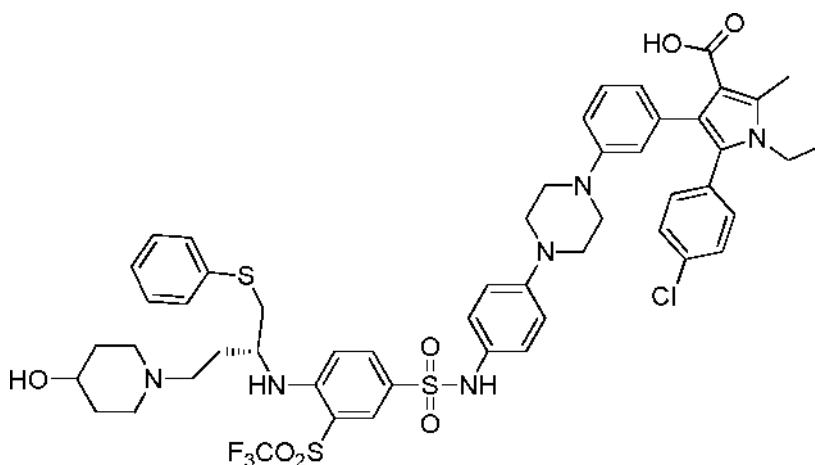
**BM-956**

RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,31 (d, J = 2,2, 1H), 7,59 (dd, J = 2,2, 9,1, 1H), 7,28~6,86 (m, 18H), 4,10~4,06 (m, 1H), 3,87 (c, J = 7,1, 2H), 3,39~3,29 (m, 9H), 3,22~3,15 (m, 3H), 2,84 (s, 6H), 2,60 (s, 3H), 2,20~2,18 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,1, 3H);

Compuesto 199

Ácido (*R*)-5-(4-clorofenil)-1-etil-4-(3-(4-(4-(4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

15

**BM-957**

20

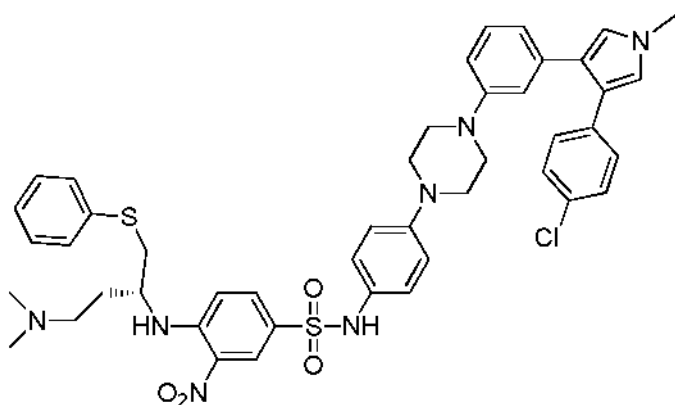
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,87 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,1, 1H), 7,29~7,26 (m, 4H), 7,15~6,78 (m, 14H), 4,04~3,77 (m, 4H), 3,49~3,28 (m, 8H), 3,17~2,94 (m, 8H), 2,60 (s, 3H), 2,05~1,69 (m, 6H), 1,10 (t, J = 6,9, 3H);

25

Compuesto 200

(*R*)-*N*-(4-(4-(3-(4-(4-clorofenil)-1-metil-1*H*-pirrol-3-il)fenil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

5

**BM-958**

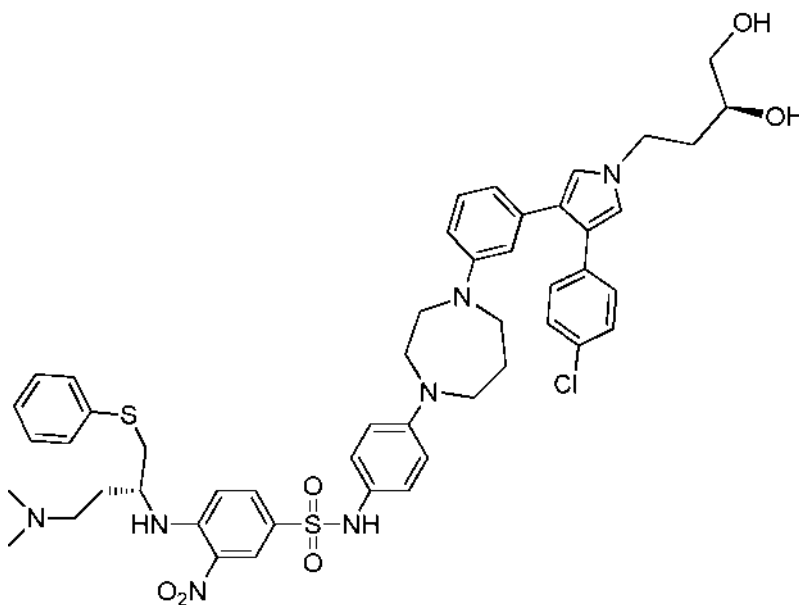
10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,30 (d, J = 2,2, 1H), 7,59 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,18~6,89 (m, 17H), 6,80 (dd, J = 2,3, 9,7, 2H), 4,10~4,06 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,35~3,30 (m, 9H), 3,20~3,14 (m, 3H), 2,82 (s, 6H), 2,23~2,14 (m, 2H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD), δ 148,0, 147,9, 139,3, 136,3, 136,2, 134,4, 133,0, 132,34, 132,25, 131,6, 131,0, 130,8, 130,1, 129,3, 128,0, 127,9, 127,6, 126,0, 124,1, 123,6, 123,4, 123,2, 123,1, 123,0, 119,7, 119,2, 116,8, 116,2, 55,9, 53,0, 52,4, 50,5, 43,5, 39,5, 36,4, 30,1;

15

Compuesto 201

N-(4-(4-(3-(4-(4-clorofenil)-1-((*S*)-3,4-dihidroxi-butil)-1*H*-pirrol-3-il)fenil)-1,4-diazepan-1-il)fenil)-4-(((*R*)-4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrobenzenosulfonamida

20

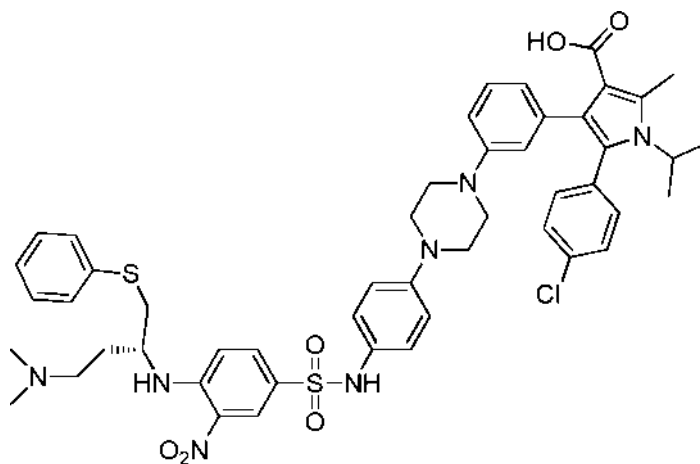
**BM-959**

25 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,28 (d, J = 2,2, 1H), 7,52 (dd, J = 2,2, 9,1, 1H), 7,19~7,03 (m, 10H), 6,93 (d, J = 8,9, 2H), 6,86~6,82 (m, 3H), 6,65~6,59 (m, 4H), 6,41 (s, 1H), 4,06~4,04 (m, 3H), 3,60~3,33 (m, 8H), 3,27~3,13 (m, 7H), 2,84 (s, 6H), 2,25~2,00 (m, 3H), 1,82~1,73 (m, 3H);

Compuesto 202

Ácido (*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1-isopropil-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

5

**BM-960**

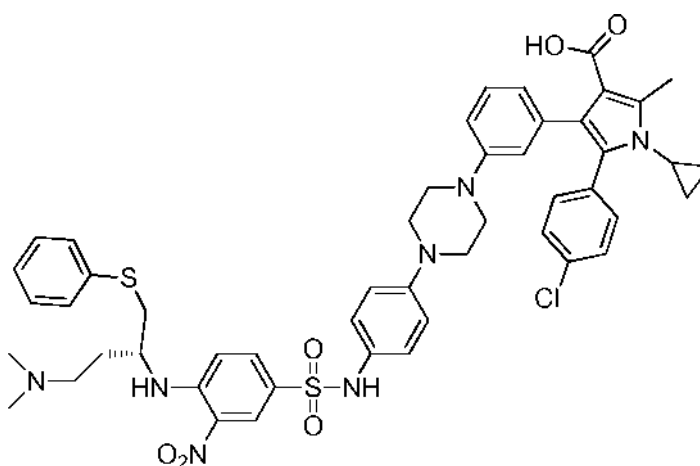
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,29 (d, J = 2,2, 1H), 7,60 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,26~6,90 (m, 18H), 4,41~4,36 (m, 1H), 4,10~4,08 (m, 1H), 3,38~3,31 ((m, 9H), 3,21~3,15 (m, 3H), 2,83 (s, 6H), 2,68 (s, 3H), 2,24~2,14 (m, 2H), 1,39 (d, J = 7,1, 6H);

10

Compuesto 203

Ácido (*R*)-5-(4-clorofenil)-1-ciclopropil-4-(3-(4-(4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

15

**BM-961**

20

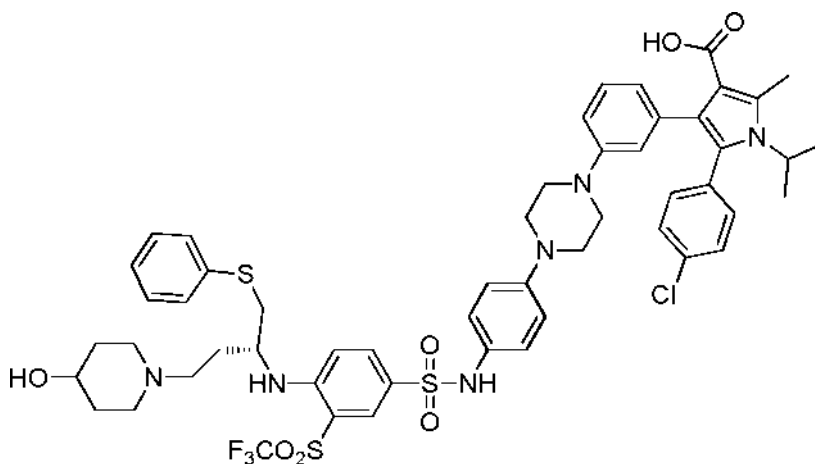
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,29 (d, J = 2,3, H), 7,60 (dd, J = 2,3, 9,2, 1H), 7,24~6,91 (m, 18H), 4,12~4,07 (m, 1H), 3,39~3,31 (m, 9H), 3,24~3,14 (m, 4H), 2,83 (s, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,24~2,15 (m, 2H), 0,89~0,82 (m, 2H), 0,50~0,44 (m, 2H);

25

Compuesto 204

Ácido (*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonyl)fenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1-isopropil-2-metil-1*H*-pirrol-3-carboxílico

5

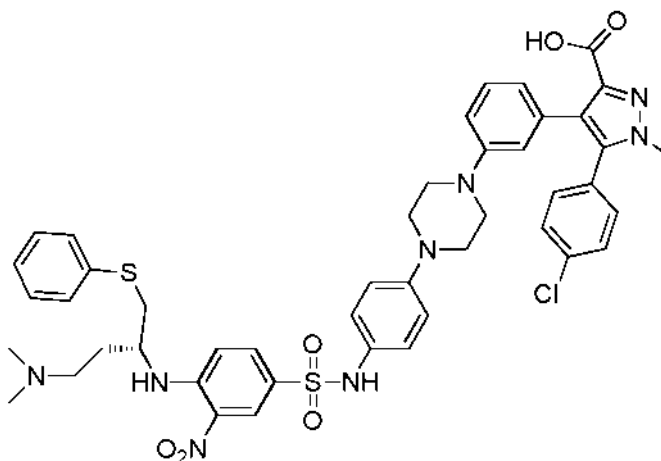
**BM-962**

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,84 (d, J = 2,0, 1H), 7,70 (dd, J = 2,1, 9,2, 1H), 7,26~7,22 (m, 4H), 7,20~7,07 (m, 7H), 7,04~6,95 (m, 6H), 6,80 (d, J = 9,2, 1H), 4,42~4,33 (m, 1H), 4,02~3,73 (m, 2H), 3,48~3,31 (m, 10H), 3,25~2,88 (m, 6H), 2,67 (s, 3H), 2,37~1,87 (m, 5H), 1,66~1,62 (m, 1H), 1,38 (d, J = 7,1, 6H);

Compuesto 205

Ácido (*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-carboxílico

15

**BM-963**

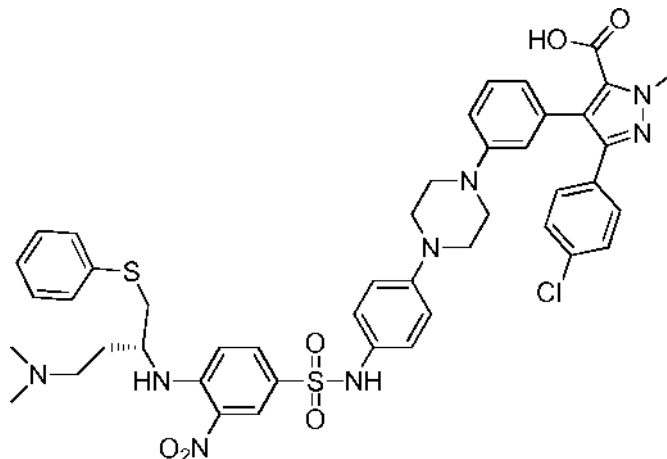
20 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,31 (d, J = 2,2, 1H), 7,60 (dd, J = 2,3, 9,2, 1H), 7,38~7,35 (m, 2H), 7,26~6,90 (m, 15H), 6,85 (d, J = 7,6, 1H), 4,11~4,07 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,45~3,33 (m, 9H), 3,21~3,14 (m, 3H), 2,84 (s, 6H), 2,25~2,15 (m, 2H);

25

Compuesto 206

Ácido (*R*)-3-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-1-metil-1H-pirazol-5-carboxílico

5

**BM-964**

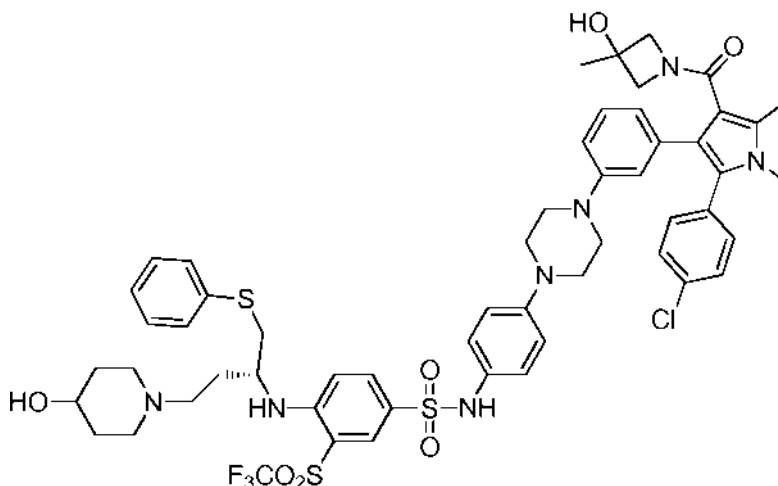
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,32 (d, J = 2,3, 1H), 7,58 (dd, J = 2,3, 9,2, 1H), 7,30~7,25 (m, 3H), 7,20~7,14 (m, 4H), 7,09~6,96 (m, 9H), 6,90 (d, J = 10,2, 1H), 6,85 (d, J = 7,6, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,10~4,06 (m, 1H), 3,37~3,31 (m, 9H), 3,21~3,15 (m, 3H), 2,84 (s, 6H), 2,24~2,13 (m, 2H);

10

Compuesto 207

(*R*)-*N*-(4-(4-(3-(2-(4-clorofenil)-4-(3-hidroxi-3-metilazetidina-1-carbonil)-1,5-dimetil-1*H*-pirrol-3-il)fenil)piperazin-1-il)fenil)-4-((4-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-(trifluorometil)sulfonyl)bencenosulfonamida

15

**BM-965**

20

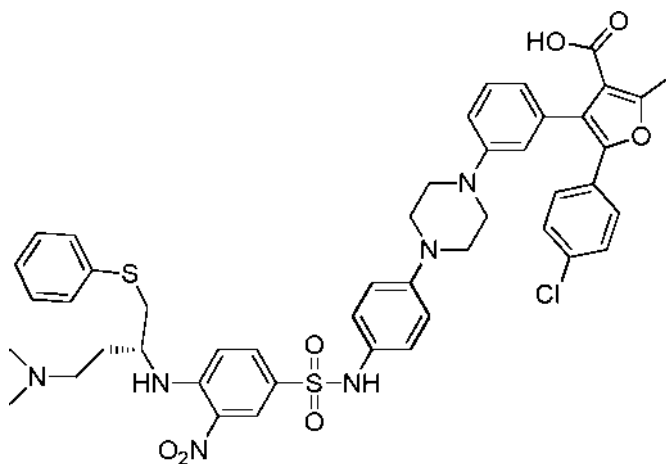
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 7,89 (d, J = 2,1, 1H), 7,69 (dd, J = 2,1, 9,1, 1H), 7,34~7,26 (m, 4H), 7,18~6,78 (m, 13H), 6,67 (d, J = 7,7, 1H), 4,04~3,73 (m, 4H), 3,49~3,31 (m, 14H), 3,22~3,31 (m, 14H), 3,22~2,94 (m, 7H), 2,76 (s, 3H), 2,22~2,06 (m, 3H), 1,90~1,85 (m, 2H), 1,69~1,63 (m, 1H), 1,07 (s, 3H);

25

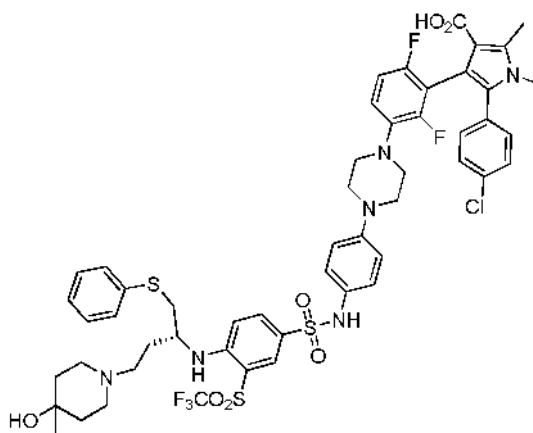
Compuesto 208

Ácido (*R*)-5-(4-clorofenil)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(dimetilamino)-1-(feniltio)butan-2-il)amino)-3-nitrofenilsulfonamido)fenil)piperazin-1-il)fenil)-2-metilfuran-3-carboxílico

5

**BM-966**

10 RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,32 (d, *J* = 2,2, 1H), 7,58 (dd, *J* = 2,3, 9,2, 1H), 7,35~6,97 (m, 16H), 6,91~6,88 (m, 2H), 4,09~4,07 (m, 1H), 3,34~3,31 (m, 9H), 3,21~3,15 (m, 3H), 2,84 (s, 6H), 2,65 (s, 3H), 2,25~2,15 (m, 2H);

Compuesto 210

15

Fórmula química: C₅₂H₅₄ClF₅N₆O₇S₃

Masa exacta: 1100,28

Peso molecular: 1101,66

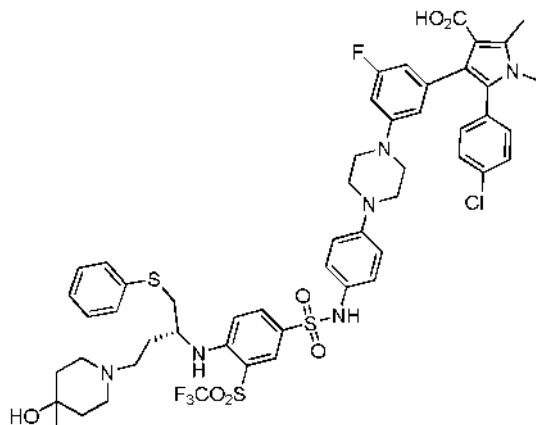
20

BM-1160

BM-1160: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,40-7,13 (m, 9H), 7,00-6,69 (m, 7H), 3,97 (a, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,19-2,88 (m, 16H), 2,62 (s, 3H), 2,31-2,10 (m, 2H), 1,79 (a, 4H), 1,27 (s, 3H).

25

Compuesto 211



5

Fórmula química: $C_{52}H_{55}ClF_4N_6O_7S_3$
 Masa exacta: 1082,29
 Peso molecular: 1083,67

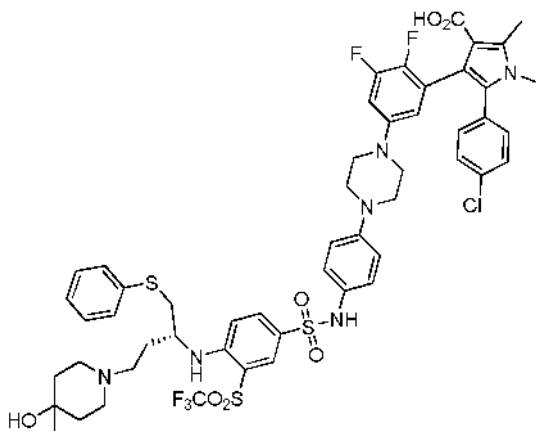
BM-1161

10

BM-1161: RMN 1H (300 m Hz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,45-6,77 (m, 14H), 3,95 (a, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,40-2,93 (m, 16H), 2,60 (s, 3H), 2,35-2,10 (m, 2H), 1,81 (a, 4H), 1,33 (s, 3H).

Compuesto 212

15



Fórmula química: $C_{52}H_{54}ClF_5N_6O_7S_3$
 Masa exacta: 1100,28
 Peso molecular: 1101,66

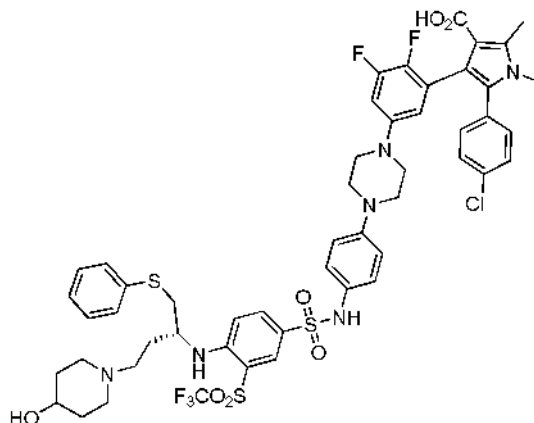
20

BM-1162

BM-1162: RMN 1H (300 M Hz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,33-6,67 (m, 15H), 6,31 (a, 1H), 3,97 (a, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,15-2,88 (m, 16H), 2,63 (s, 3H), 2,62-2,06 (m, 2H), 1,79 (a, 4H), 1,28 (s, 3H).

25

Compuesto 213



5

Fórmula química: $C_{51}H_{52}ClF_5N_6O_7S_3$
 Masa exacta: 1086,27
 Peso molecular: 1087,63

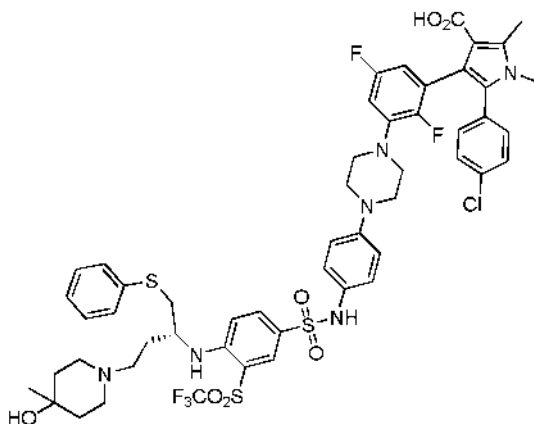
BM-1163

10

BM-1163: RMN 1H (300 M Hz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,33-6,67 (m, 15H), 6,30 (a, 1H), 4,08-3,79 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,20-2,88 (m, 16H), 2,63 (s, 3H), 2,31-2,10 (m, 3H), 1,81 (a, 2H), 1,69-1,65 (m, 1H).

15

Compuesto 214



20

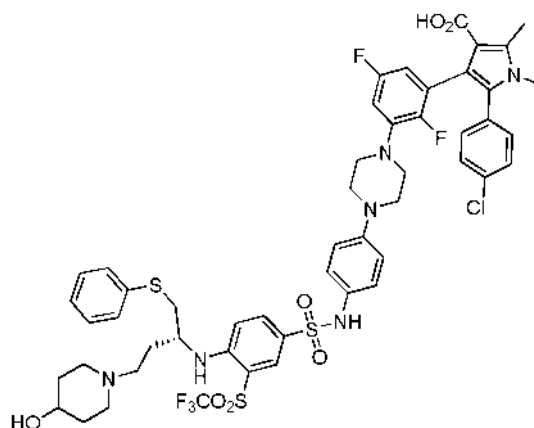
Fórmula química: $C_{52}H_{54}ClF_5N_6O_7S_3$
 Masa exacta: 1100,28
 Peso molecular: 1101,66

BM-1164

25

BM-1164: RMN 1H (300 M Hz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,34-6,60 (m, 15H), 6,34 (a, 1H), 3,98 (a, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,23-3,09 (m, 16H), 2,63 (s, 3H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,80 (a, 4H), 1,28 (s, 3H).

Compuesto 215



5

Fórmula química: $C_{51}H_{52}ClF_5N_6O_7S_3$
 Masa exacta: 1086,27
 Peso molecular: 1087,63

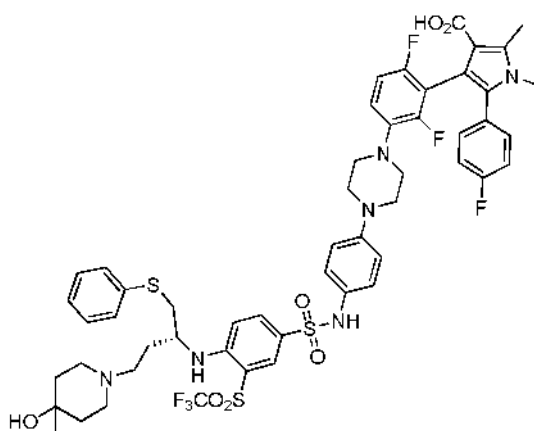
BM-1165

10

BM-1165: RMN 1H (300 M Hz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,34-6,63 (m, 15H), 6,35-6,32 (m, 1H), 4,08-3,80 (m, 2H), 3,53 (a, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,23-2,88 (m, 16H), 2,63 (s, 3H), 2,30-2,10 (m, 3H), 1,91 (a, 2H), 1,69-1,65 (m, 1H).

15

Compuesto 216



20

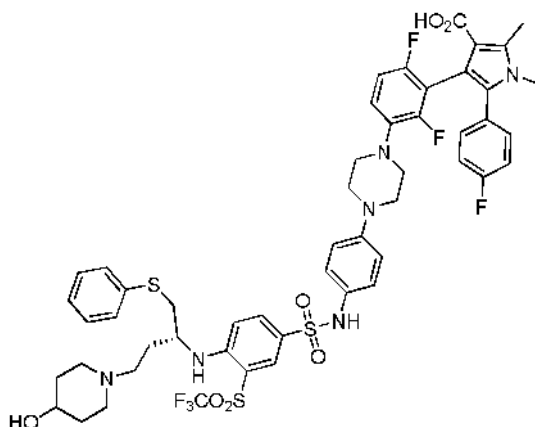
Fórmula química: $C_{52}H_{54}F_6N_6O_7S_3$
 Masa exacta: 1084,31
 Peso molecular: 1085,21

BM-1166

25

BM-1166: RMN 1H (300 M Hz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,66 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,32-6,69 (m, 16H), 3,98 (a, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,21-2,95 (m, 16H), 2,65 (s, 3H), 2,27-2,10 (m, 2H), 1,81 (a, 4H), 1,29 (s, 3H).

Compuesto 217



5

Fórmula química: $C_{51}H_{52}F_6N_6O_7S_3$

Masa exacta: 1070,30

Peso molecular: 1071,18

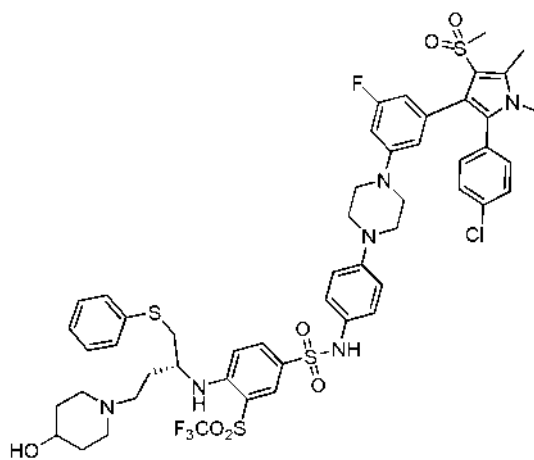
BM-1167

10

BM-1167: RMN 1H (300 M Hz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,31-6,69 (m, 16H), 4,08-3,79 (m, 2H), 3,56 (a, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,26-3,00 (m, 16H), 2,64 (s, 3H), 2,26-2,10 (m, 3H), 1,92 (a, 2H), 1,70-1,66 (m, 1H).

Compuesto 218

15



Fórmula química: $C_{51}H_{55}ClF_4N_6O_7S_4$

Masa exacta: 1102,26

Peso molecular: 1103,73

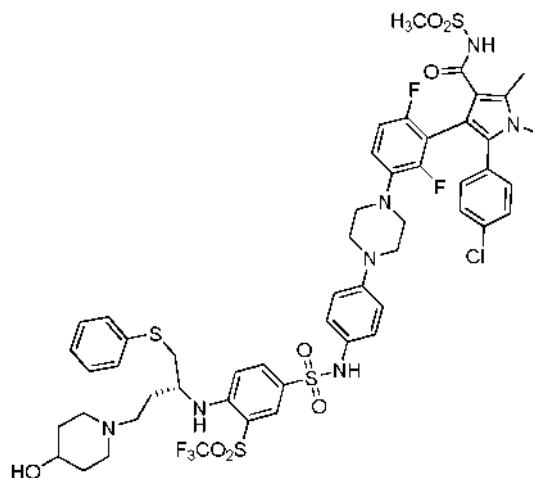
20

BM-1168

25

BM-1168: RMN 1H (300 M Hz, CD_3OD): δ 7,95 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 2,1, 9,0$ Hz, 1H), 7,34-6,42 (m, 17H), 4,10-3,80 (m, 2H), 3,53 (a, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,34-2,88 (m, 16H), 2,82 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,25-2,04 (m, 3H), 1,91 (s, 2H), 1,69-1,65 (m, 1H).

Compuesto 219



5

Fórmula química: $C_{52}H_{55}ClF_5N_7O_8S_4$
 Masa exacta: 1163,26
 Peso molecular: 1164,74

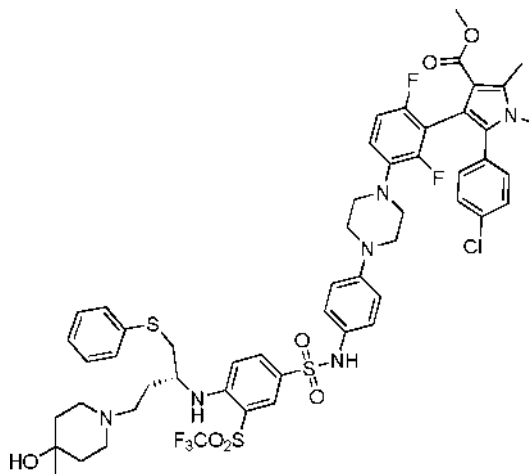
BM-1169

10

BM-1169: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,34-6,76 (m, 16H), 4,08-3,80 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,24-2,98 (m, 16H), 2,59 (s, 3H), 2,26-2,10 (m, 3H), 1,92 (a, 2H), 1,69-1,64 (m, 1H).

15

Compuesto 220



20

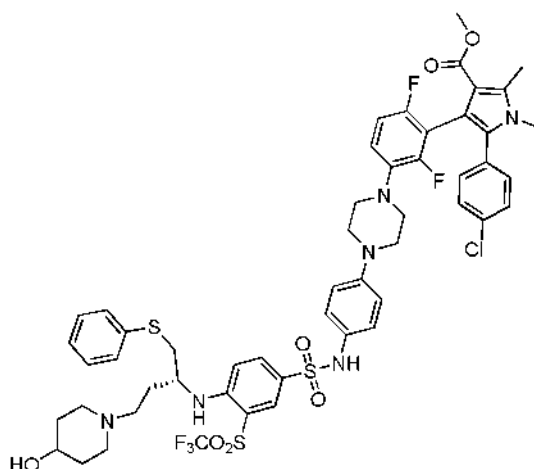
Fórmula química: $C_{53}H_{56}ClF_5N_6O_7S_3$
 Masa exacta: 1114,30
 Peso molecular: 1115,69

BM-1170

25

BM-1170: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,32-6,73 (m, 16H), 3,98 (a, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,28-2,99 (m, 16H), 2,64 (s, 3H), 2,30-2,07 (m, 2H), 1,81 (a, 44H), 1,29 (s, 3H).

Compuesto 221



5

Fórmula química: C₅₂H₅₄ClF₅N₆O₇S₃
 Masa exacta: 1100,28
 Peso molecular: 1101,66

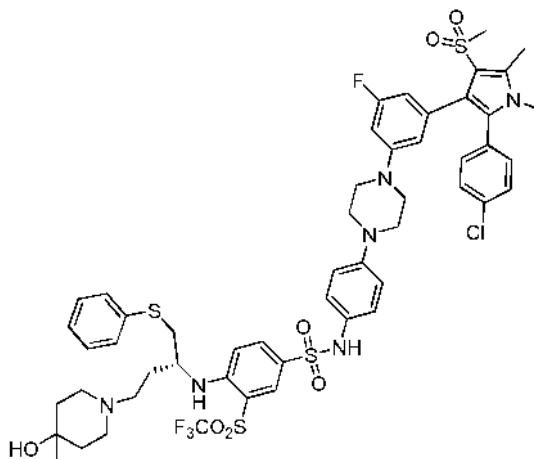
BM 1171

10

BM-1171: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31-6,72 (m, 16H), 4,18-3,79 (m, 2H), 3,58-3,42 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 3,24-2,98 (m, 16H), 2,59 (s, 3H), 2,26-2,10 (m, 3H), 1,92 (a, 2H), 1,69-1,64 (m, 1H).

15

Compuesto 222



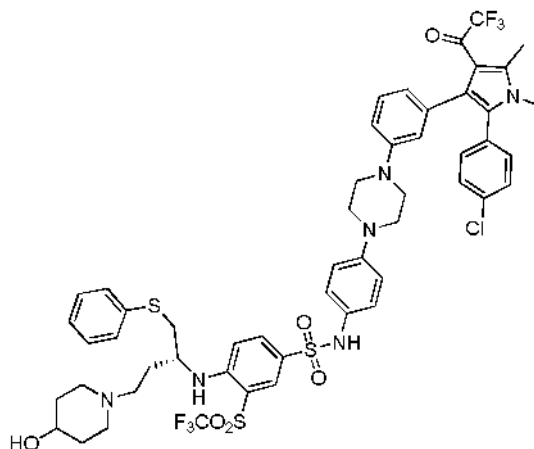
20

Fórmula química: C₅₂H₅₇ClF₄N₅O₇S₄
 Masa exacta: 1116,28
 Peso molecular: 1117,75

BM-1172

25

BM-1172: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34-6,34 (m, 17H), 3,97 (a, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,21-2,95 (m, 16H), 2,82 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,81 (a, 4H), 1,29 (s, 3H).

Compuesto 223

5

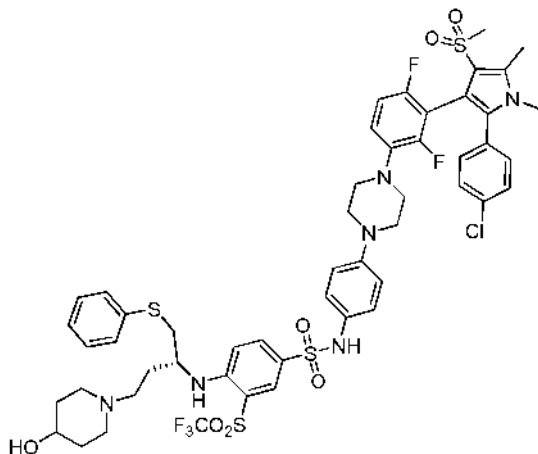
Fórmula química: $C_{52}H_{53}ClF_6N_6O_6S_3$
 Masa exacta: 1102,28
 Peso molecular: 1103,65

BM-1173

10

BM-1173: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,33-6,69 (m, 18H), 4,07-3,79 (m, 2H), 3,53-3,42 (m, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,26-2,94 (m, 16H), 2,54 (s, 3H), 2,26-2,10 (m, 3H), 1,92 (a, 2H), 1,73-1,65 (m, 1H).

15

Compuesto 224

20

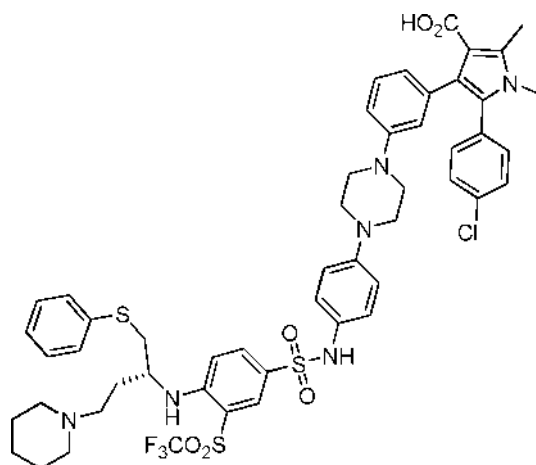
Fórmula química: $C_{51}H_{54}ClF_5N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1120,25
 Peso molecular: 1121,72

BM-1174

25

BM-1174: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 2,1, 9,0$ Hz, 1H), 7,32-6,77 (m, 16H), 4,06-3,78 (m, 2H), 3,58-3,42 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,37-3,02 (m, 16H), 2,97 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,25-1,60 (m, 6H).

Compuesto 225

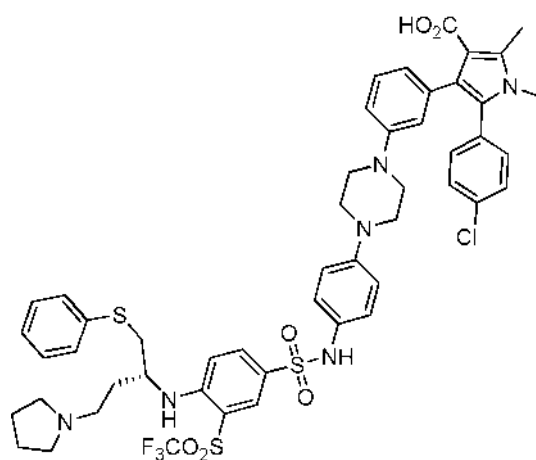


Fórmula química: $C_{51}H_{54}ClF_3N_6O_6S_3$
 Masa exacta: 1034,29
 Peso molecular: 1035,65

BM-1179

BM-1179: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,41-6,73 (m, 18H), 3,97 (a, 1H), 3,57-2,88 (m, 16H), 3,44 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,29-1,46 (m, 8H).

Compuesto 226

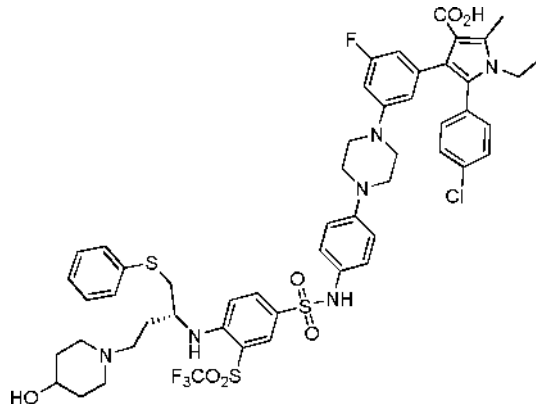


Fórmula química: $C_{50}H_{52}ClF_3N_6O_6S_3$
 Masa exacta: 1020,28
 Peso molecular: 1021,63

BM-1180

BM-1180: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 7,41-6,74 (m, 18H), 3,99 (a, 1H), 3,60 (a, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,37-3,01 (m, 14H), 2,61 (s, 3H), 2,29-2,02 (m, 6H).

Compuesto 227



5

Fórmula Química: $C_{52}H_{55}ClF_4N_6O_7S_3$

Masa exacta: 1082,29

Peso molecular: 1083,67

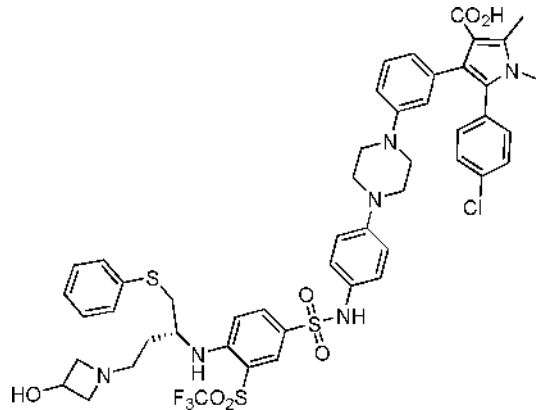
BM-1181

10

BM-1181: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,46-6,78 (m, 14H), 6,51-6,37 (m, 3H), 4,07-3,79 (m, 4H), 3,54 (a, 1H), 3,17-2,94 (m, 16H), 2,62 (s, 3H), 2,31-1,64 (m, 6H), 1,15 (tri, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Compuesto 228

15



20

Fórmula química: $C_{49}H_{50}ClF_3N_6O_7S_3$

Masa exacta: 1022,25

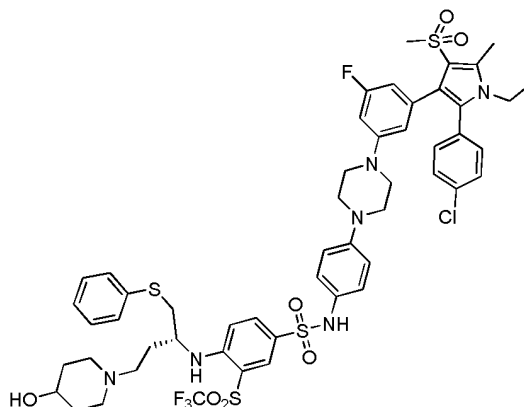
Peso molecular: 1023,60

BM-1185

25

BM-1185: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,92 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,41-6,75 (m, 18H), 4,64-4,59 (m, 1H), 4,44 (a, 1H), 4,14-3,79 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,36-3,10 (m, 12H), 2,62 (s, 3H), 2,03-1,92 (m, 2H).

Compuesto 229



5

Fórmula química: $C_{52}H_{57}ClF_4N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1116,28
 Peso molecular: 1117,75

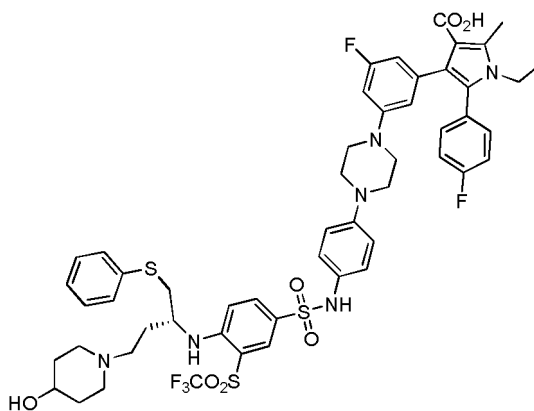
BM-1186

10

BM-1186: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,71 (dd, $J = 1,8, 9,0$ Hz, 1H), 7,31-7,07 (m, 13H), 6,82-6,43 (m, 4H), 4,05-3,76 (m, 4H), 3,50 (a, 1H), 3,28-2,91 (m, 16H), 2,81 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,22-1,63 (m, 6H), 1,14 (tri, $J = 6,9$ Hz, 3H).

15

Compuesto 230



20

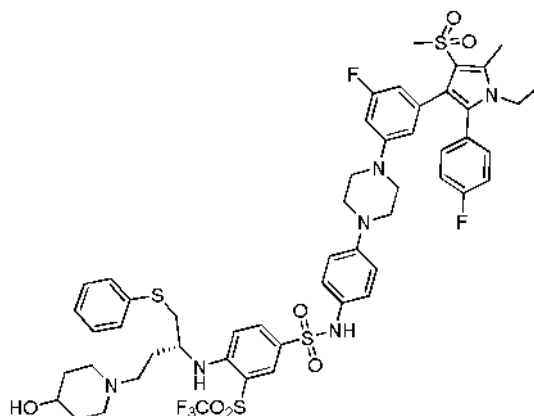
Fórmula química: $C_{52}H_{55}F_5N_6O_7S_3$
 Masa exacta: 1066,32
 Peso molecular: 1067,22

BM-1191

25

BM-1191: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,30-6,79 (m, 14H), 6,50-6,35 (m, 3H), 4,07-3,76 (m, 4H), 3,53 (a, 1H), 3,35-2,93 (m, 16H), 2,62 (s, 3H), 2,25-1,66 (m, 6H), 1,12 (tri, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Compuesto 231



5

Fórmula química: $C_{52}H_{57}F_5N_6O_7S_4$

Masa exacta: 1100,31

Peso molecular: 1101,30

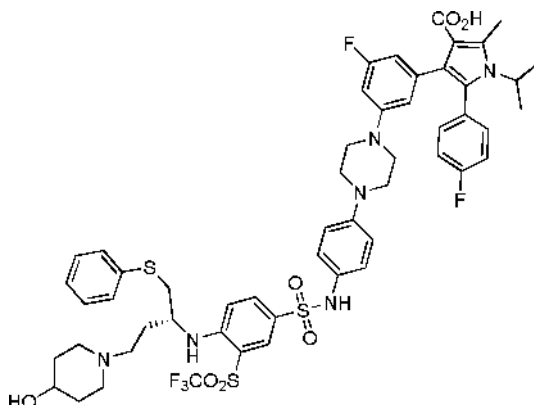
BM-1192

10

BM-1192: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,40-6,53 (m, 17H), 4,17-3,96 (m, 4H), 3,63 (a, 1H), 3,42-3,03 (m, 16H), 2,93 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,36-1,78 (m, 6H), 1,23 (tri, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Compuesto 232

15



Fórmula química: $C_{53}H_{57}F_5N_6O_7S_3$

Masa exacta: 1080,34

Peso molecular: 1081,24

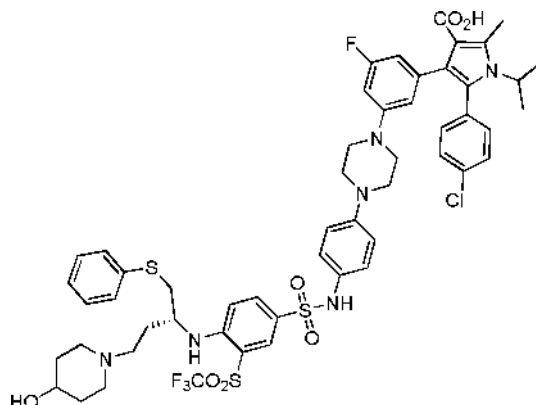
20

BM-1193

25

BM-1193: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,41-6,79 (m, 14H), 6,49-6,32 (m, 3H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,08-3,79 (m, 2H), 3,52 (a, 1H), 3,35-2,93 (m, 16H), 2,70 (s, 3H), 2,25-1,66 (m, 6H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

Compuesto 233



5

Fórmula química: C₅₃H₅₇ClF₄N₆O₇S₃

Masa exacta: 1096,31

Peso molecular: 1097,70

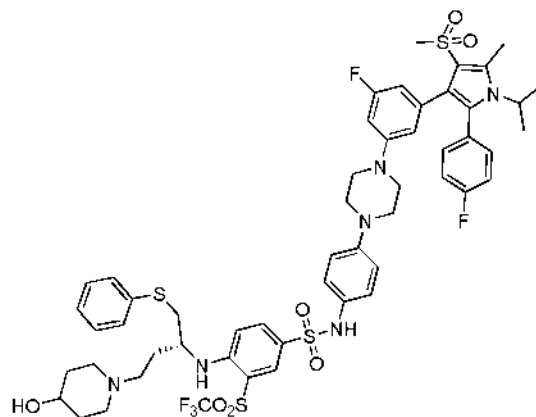
BM 1194

10

BM-1194: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,32-6,78 (m, 14H), 6,48-6,32 (m, 3H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,08-3,79 (m, 2H), 3,54 (a, 1H), 3,35-2,94 (m, 16H), 2,70 (s, 3H), 2,26-1,65 (m, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

15

Compuesto 234



20

Fórmula química: C₅₃H₅₉F₅N₆O₇S₄

Masa exacta: 1114,32

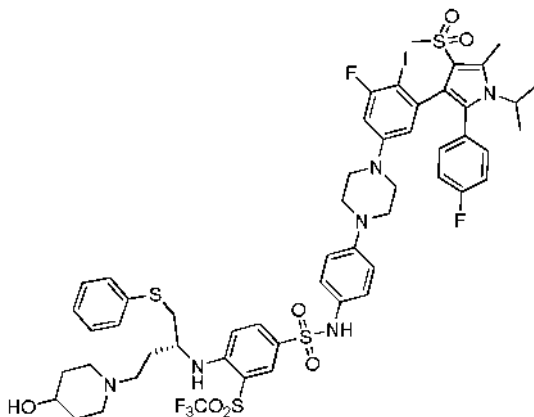
Peso molecular: 1115,32

BM-1195

25

BM-1195: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,30-6,38 (m, 17H), 4,51-4,42 (m, 3H), 4,08-3,79 (m, 2H), 3,54 (a, 1H), 3,35-2,94 (m, 16H), 2,83 (s, 3H), 2,26-1,65 (m, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

Compuesto 235



5

Fórmula química: $C_{53}H_{58}F_5N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1240,22
 Peso molecular: 1241,22

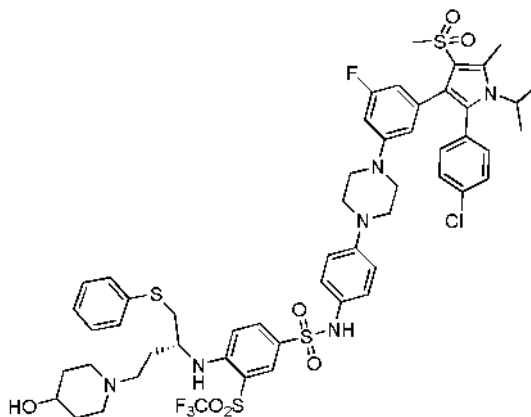
BM-1196

10

BM-1196: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,67 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,30-6,57 (m, 16H), 4,52-4,42 (m, 1H), 4,08-3,79 (m, 2H), 3,53 (a, 1H), 3,35-2,94 (m, 16H), 2,94 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,26-1,65 (m, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

15

Compuesto 236



20

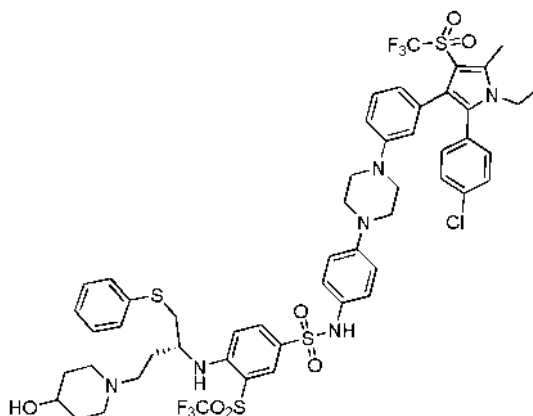
Fórmula química: $C_{53}H_{58}ClF_4N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1130,30
 Peso molecular: 1131,78

BM-1197

25

BM-1197: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,33-6,39 (m, 17H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,08-3,79 (m, 2H), 3,53 (a, 1H), 3,19-2,94 (m, 16H), 2,84 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,26-1,65 (m, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

Compuesto 237



5

Fórmula química: $C_{52}H_{55}ClF_6N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1152,26
 Peso molecular: 1153,73

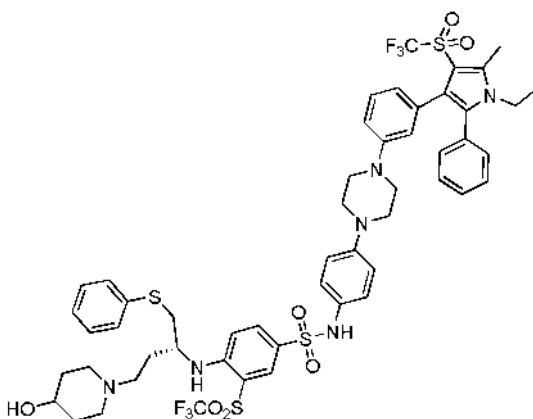
BM 1198

10

BM-1198: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,34-6,79 (m, 18H), 4,08-3,96 (m, 4H), 3,54 (a, 1H), 3,35-2,94 (m, 16H), 2,68 (s, 3H), 2,26-1,65 (m, 6H), 1,17 (tri, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Compuesto 238

15



20

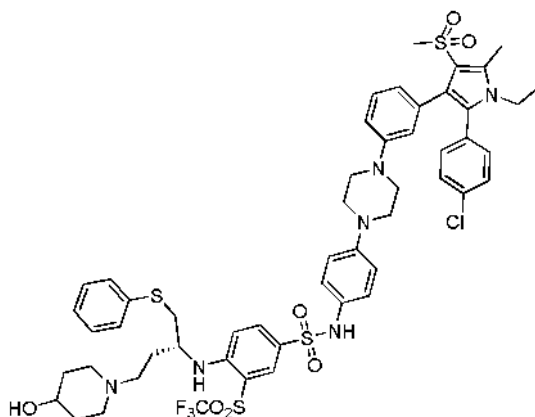
Fórmula química: $C_{52}H_{56}F_6N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1118,30
 Peso molecular: 1119,29

BM-1199

25

BM-1199: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,31-6,79 (m, 18H), 4,08-3,96 (m, 4H), 3,54 (a, 1H), 3,35-2,94 (m, 16H), 2,68 (s, 3H), 2,26-1,65 (m, 6H), 1,16 (tri, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Compuesto 239



5

Fórmula química: $C_{52}H_{58}ClF_3N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1098,29
 Peso molecular: 1099,76

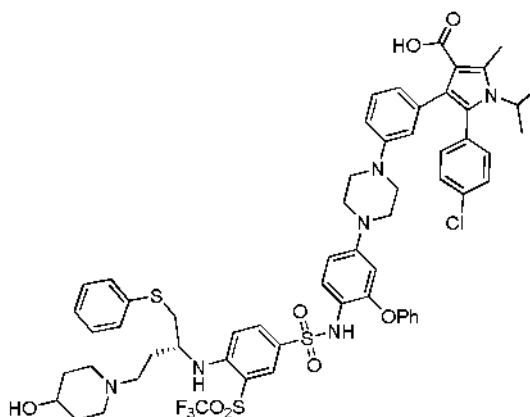
BM-1200

10

BM-1200: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,92 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,29-6,80 (m, 18H), 4,06-3,74 (m, 4H), 3,52 (a, 1H), 3,30-2,92 (m, 16H), 2,78 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,25-1,66 (m, 6H), 1,13 (tri, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Compuesto 240

15



20

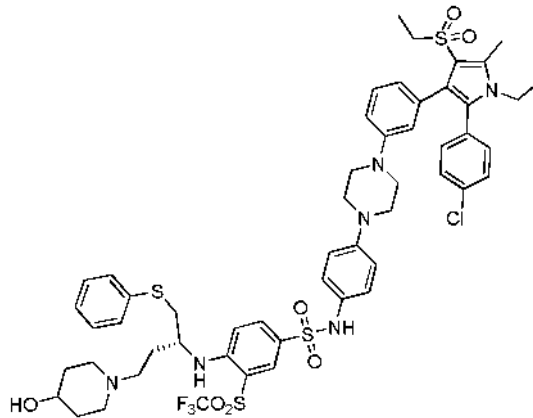
Fórmula química: $C_{59}H_{62}ClF_3N_6O_8S_3$
 Masa exacta: 1170,34
 Peso molecular: 1171,80

BM-1202

25

BM-1202: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,91 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,46-6,60 (m, 18H), 6,25 (s, 1H), 4,43-4,39 (m, 1H), 4,08-3,90 (m, 2H), 3,54 (a, 1H), 3,35-2,88 (s, 16H), 2,70 (s, 3H), 2,30-1,65 (m, 6H), 1,44 (s, 3H), 1,42 (s, 3H).

Compuesto 241



5

Fórmula química: $C_{53}H_{60}ClF_3N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1112,30
 Peso molecular: 1113,79

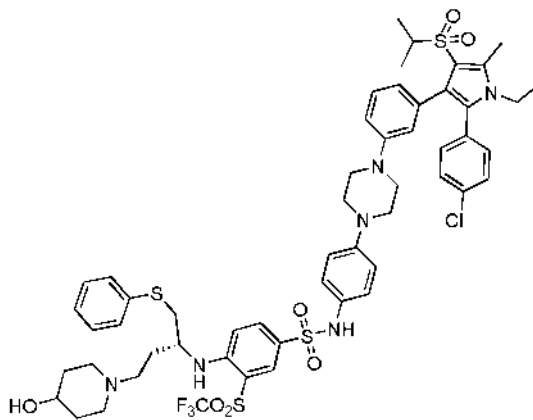
BM-1205

10

BM-1205: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 8,02 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,42-6,96 (m, 18H), 4,17-3,90 (m, 4H), 3,63-2,89 (m, 18H), 2,74 (s, 3H), 2,36-1,80 (m, 6H), 1,26-1,90 (m, 6H).

Compuesto 242

15



Fórmula química: $C_{54}H_{62}ClF_3N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1126,32
 Peso molecular: 1127,81

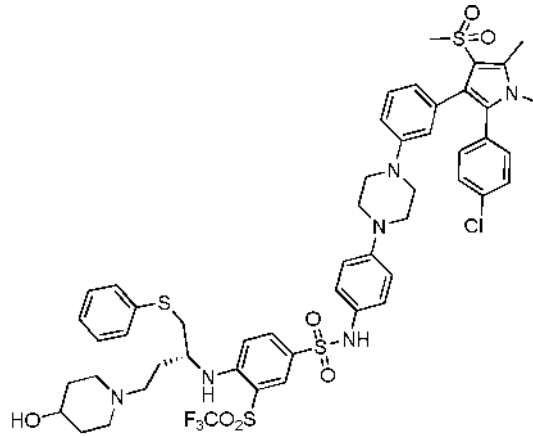
20

BM-1206

25

BM-1206: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,31-6,74 (m, 18H), 4,08-3,79 (m, 4H), 3,54 (a, 1H), 3,27-2,73 (m, 17H), 2,65 (s, 3H), 2,26-1,65 (m, 6H), 1,16-1,09 (m, 9H).

Compuesto 243



5

Fórmula química: $C_{51}H_{56}ClF_3N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1084,27
 Peso molecular: 1085,73

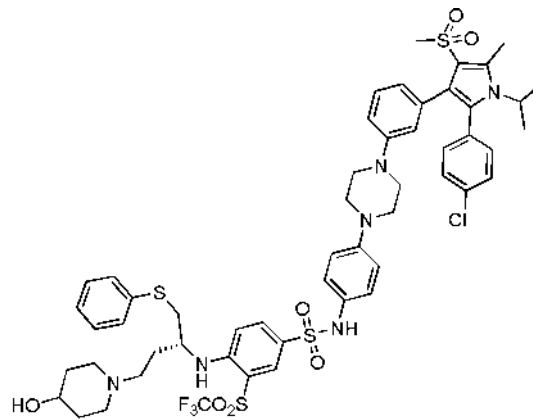
BM-1207

10

BM-1207: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,31-6,80 (m, 18H), 4,08-3,79 (m, 2H), 3,53 (a, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,20-2,94 (m, 16H), 2,78 (s, 3H), 2,64 (s, 3H) 2,25-1,65 (m, 6H).

Compuesto 244

15



20

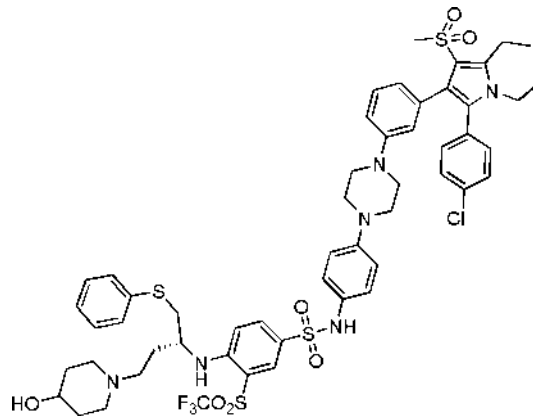
Fórmula química: $C_{53}H_{60}ClF_3N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1112,30
 Peso molecular: 1113,79

BM-1208

25

BM-1208: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,93 (s, 1H), 7,70 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,30-6,79 (m, 18H), 4,52-4,43 (m, 2H), 4,08-3,79 (m, 2H), 3,53 (a, 1H), 3,20-2,94 (m, 16H), 2,80 (s, 3H), 2,75 (s, 3H) 2,26-1,65 (m, 6H), 1,45 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).

Compuesto 245



5

Fórmula química: $C_{53}H_{60}ClF_3N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1112,30
 Molecular Peso: 1113,79

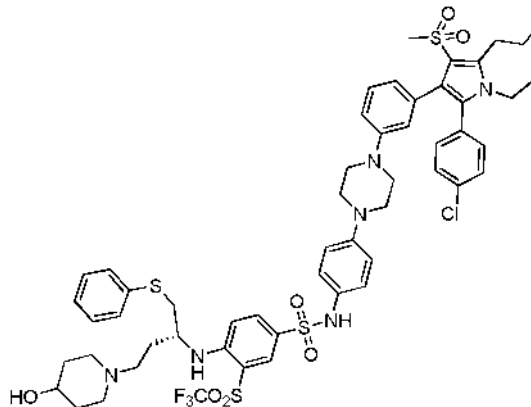
BM-1209

10

BM-1209: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,93 (s, 1H), 7,68 (a, 1H), 7,28-6,80 (m, 18H), 4,06-3,79 (m, 4H), 3,52 (a, 1H), 3,35-2,92 (m, 18H), 2,75 (s, 3H), 2,25-1,66 (m, 6H), 1,30 (a, 3H), 1,09 (a, 3H).

Compuesto 246

15



20

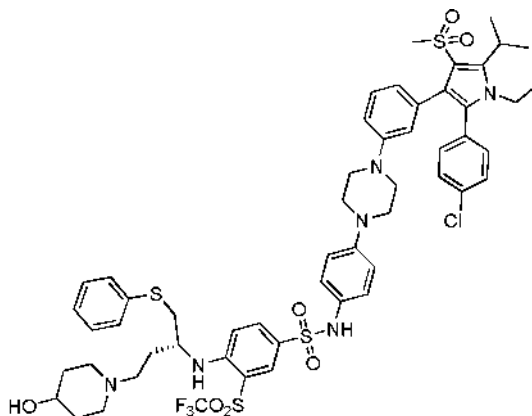
Fórmula química: $C_{54}H_{62}ClF_3N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1126,32
 Peso molecular: 1127,81

BM-1210

25

BM-1210: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,95 (s, 1H), 7,68 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,33-6,80 (m, 18H), 4,06-3,79 (m, 4H), 3,52 (a, 1H), 3,25-2,94 (m, 18H), 2,66 (s, 3H), 2,25-1,66 (m, 8H), 1,14-1,06 (m, 6H).

Compuesto 247



5

Fórmula química: C₅₄H₆₂ClF₃N₆O₇S₄

Masa exacta: 1126,32

Peso molecular: 1127,81

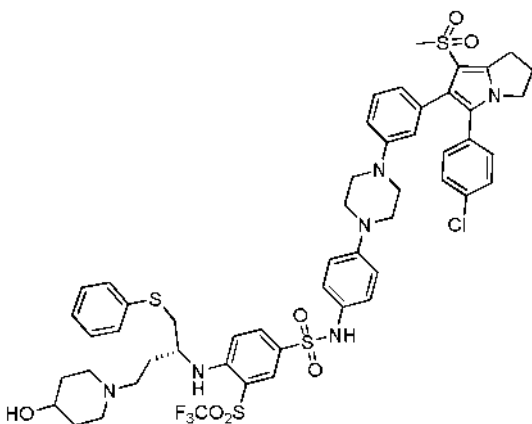
BM-1211

10

BM-1211: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31-6,78 (m, 18H), 4,08-3,79 (m, 5H), 3,54 (a, 1H), 3,26-2,94 (m, 18H), 2,81 (s, 3H), 2,25-1,66 (m, 6H), 1,53 (s, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,09 (tri, J = 6,9Hz, 3H).

15

Compuesto 248



20

Fórmula química: C₅₂H₅₆ClF₃N₆O₇S₄

Masa exacta: 1096,27

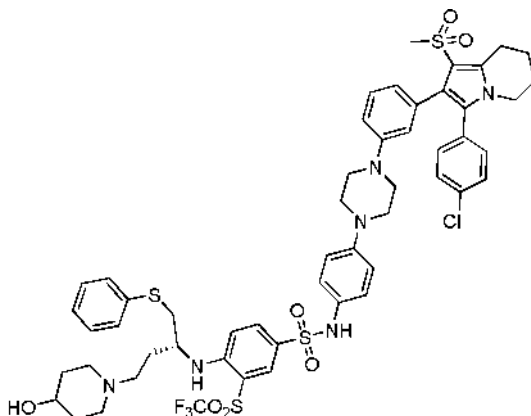
Peso molecular: 1097,75

BM-1212

25

BM-1212: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 8,04 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,40-7,23 (m, 15H), 7,06-6,94 (m, 3H), 4,20-3,89 (m, 5H), 3,57-3,04 (m, 16H), 2,85 (s, 3H), 2,74-2,62 (m, 2H), 2,36-1,74 (m, 6H).

Compuesto 249



5

Fórmula química: $C_{53}H_{58}ClF_3N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1110,29
 Peso molecular: 1111,77

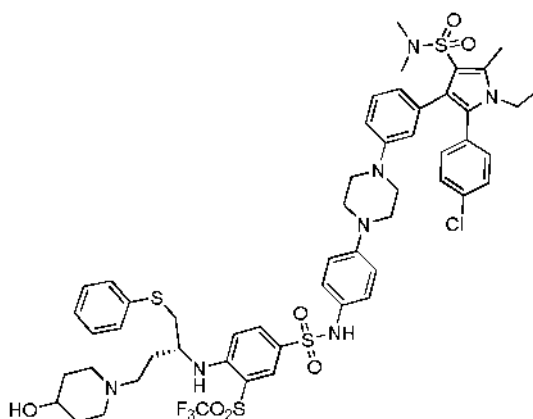
BM-1213

10

BM-1213: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,30-6,81 (m, 18H), 4,08-3,80 (m, 4H), 3,53 (a, 1H), 3,19-2,94 (m, 18H), 2,76 (s, 3H), 2,26-1,65 (m, 10H).

Compuesto 250

15



20

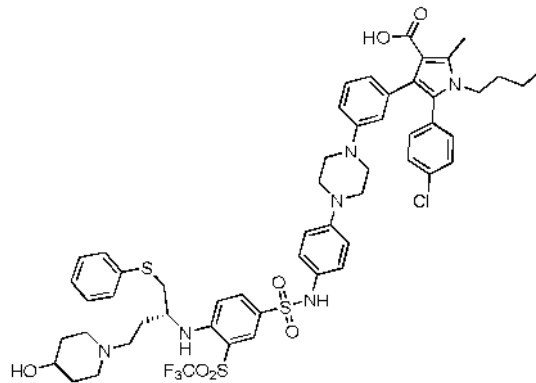
Fórmula química: $C_{53}H_{61}ClF_3N_6O_7S_4$
 Masa exacta: 1127,32
 Peso molecular: 1128,80

BM-1216

25

BM-1216: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,31-6,80 (m, 18H), 4,08-3,79 (m, 4H), 3,54 (a, 1H), 3,22-2,94 (m, 15H), 2,64 (s, 3H), 2,39 (s, 6H), 2,25-1,68 (m, 6H), 1,14 (tri, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Compuesto 251

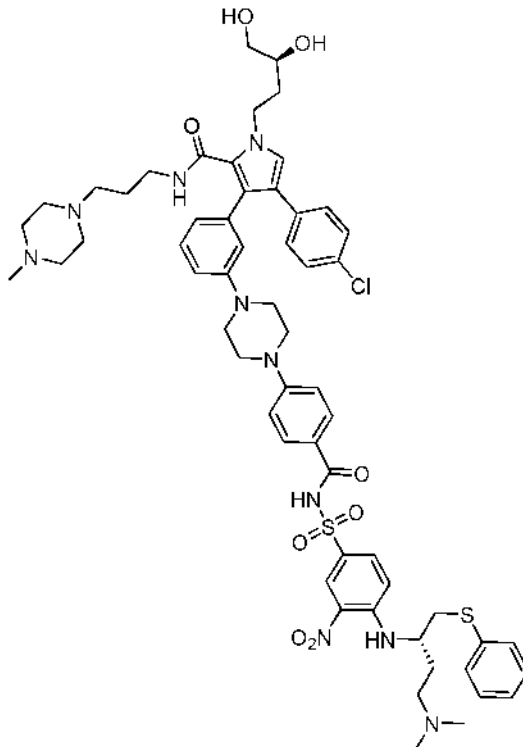


5 F3CO2S
Fórmula química: C₅₄H₆₀ClF₃N₆O₇S₃
Masa exacta: 1092,33
Peso molecular: 1093,73

BM-1217

10 **BM-1217:** RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD): δ 7,92 (s, 1H), 7,73 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,33-6,81 (m, 18H), 4,08-3,79 (m, 4H), 3,54 (a, 1H), 3,36-2,94 (m, 15H), 2,63 (s, 3H), 2,32-1,11 (m, 10H), 0,78 (tri, J = 6,9 Hz, 3H).

Compuesto 252



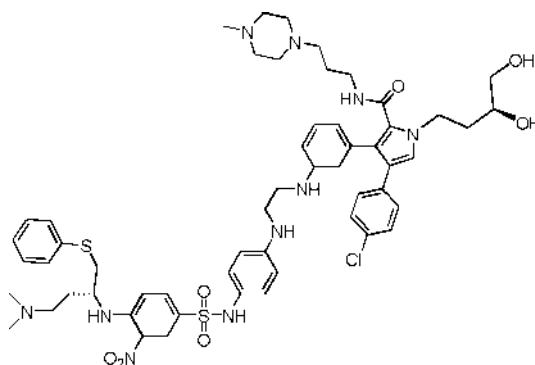
15
20 F3CO2S
Fórmula química: C₅₈H₇₁ClN₁₀O₈S₂
Masa exacta: 1134,46
Peso molecular: 1135,83

BM-977

25 **BM-977:** RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,66 (d, J = 2,2, 1H), 7,93 (dd, J = 2,2, 9,2, 1H), 7,75 (d, J = 9,0, 2H), 7,29~6,95 (m, 15H), 6,81 (s, 1H), 6,74 (d, J = 7,4, 1H), 4,38~4,27 (m, 2H), 4,16~4,13 (m, 1H), 3,54~3,32 (m, 11H), 3,24~3,08 (m, 14H), 2,84 (s, 6H), 2,82 (s, 3H), 2,61 (t, J = 7,1, 2H), 2,27~2,14 (m, 2H), 2,03~2,00 (m, 1H), 1,78~1,75

(m, 1H), 1,66~1,61 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD), δ 167,2, 165,4, 155,8, 152,1, 148,5, 137,2, 136,2, 135,6, 135,0, 132,5, 132,2, 131,5, 130,6, 130,4, 130,1, 129,7, 127,8, 127,5, 126,8, 126,0, 124,9, 123,7, 123,5, 121,7, 119,7, 116,5, 115,7, 114,8, 70,2, 67,3, 55,9, 55,4, 53,0, 52,4, 50,7, 50,2, 48,0, 46,2, 43,6, 43,5, 39,3, 37,6, 36,4, 30,1, 25,9; EM IEN: m/z 1135,6 ($\text{M} + \text{H}$)⁺;

5

Compuesto 253

10

Fórmula química: $\text{C}_{55}\text{H}_{69}\text{ClN}_{10}\text{O}_7\text{S}_2$

Masa exacta: 1080,45

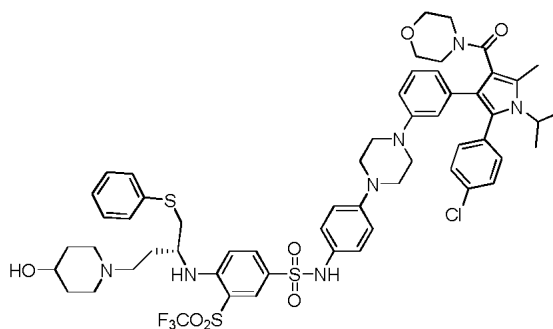
Peso molecular: 1081,78

BM-987

15

BM-987: RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 8,35 (d, $J = 1,9$, 1H), 7,65 (d, $J = 7,4$, 1H), 7,33~6,94 (m, 14H), 6,78~6,61 (m, 5H), 4,45~4,31 (m, 2H), 4,15~4,12 (m, 1H), 3,70~3,39 (m, 8H), 3,28~3,17 (m, 13H), 2,90~2,88 (m, 8H), 2,69~2,64 (m, 2H), 2,30~2,05 (m, 3H), 1,85~1,82 (m, 1H), 1,70~1,68 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) 165,2, 147,9, 137,6, 136,2, 135,0, 134,5, 132,5, 132,3, 131,6, 130,9, 130,3, 130,1, 129,2, 128,02, 127,96, 127,7, 125,9, 125,1, 125,0, 123,4, 116,2, 70,2, 67,3, 55,9, 55,4, 53,0, 52,3, 50,7, 46,4, 43,7, 43,5, 39,6, 37,6, 36,4, 30,1, 25,8; EM IEN: m/z 1081,6 ($\text{M} + \text{H}$)⁺;

20

Compuesto 254

25

Fórmula química: $\text{C}_{57}\text{H}_{65}\text{ClF}_3\text{N}_7\text{O}_7\text{S}_3$

Masa exacta: 1147,37

Peso molecular: 1148,81

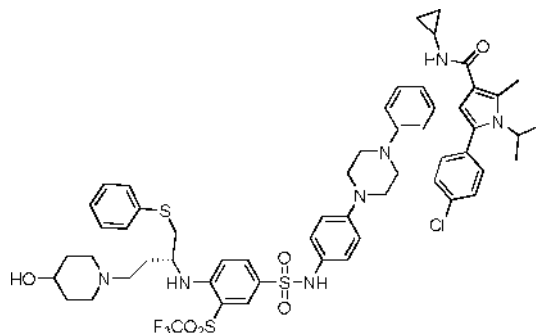
30

BM-988

BM-988: RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 9,1$, 1H), 7,35~7,29 (m, 4H), 7,21~7,12 (m, 9H), 6,99~6,83 (m, 3H), 6,76~6,72 (m, 2H), 4,43~4,34 (m, 1H), 4,06~3,73 (m, 3H), 3,58~3,30 (m, 9H), 3,20~2,92 (m, 13H), 2,62~2,41 (m, 4H), 2,24~1,90 (m, 5H), 1,69~1,66 (m, 1H), 1,48~1,28 (m, 6H);

35

Compuesto 255



5

Fórmula química: $C_{56}H_{63}ClF_3N_7O_6S_3$
 Masa exacta: 1117,36
 Peso molecular: 1118,79

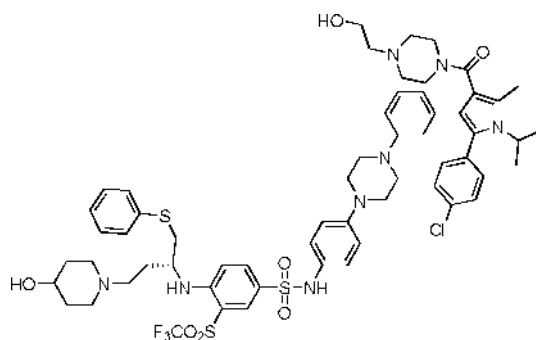
BM-989

10

BM-989: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD), δ 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 9,0$, 1H), 7,32~7,30 (m, 4H), 7,22~7,02 (m, 11H), 6,087~6,83 (m, 3H), 4,40~4,31 (m, 1H), 4,05~3,77 (m, 2H), 3,51~3,38 (m, 10H), 3,19~2,91 (m, 6H), 2,64 (a, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,23~1,90 (m, 5H) 1,69~1,65 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 6,9$, 6H), 0,63~0,61 (m, 2H), 0,26~0,24 (m, 2H);

15

Compuesto 256



20

Fórmula química: $C_{59}H_{70}ClF_3N_8O_7S_3$
 Masa exacta: 1190,42
 Peso molecular: 1191,88

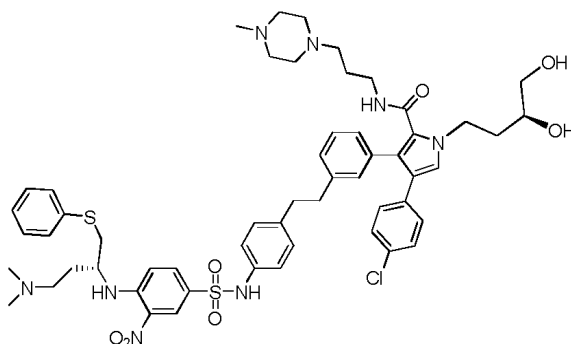
BM-990

25

BM-990: RMN 1H (300 MHz, CD_3OD), δ 7,90 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 9,1$, 1H), 7,34~7,09 (m, 14H), 6,94~6,91 (m, 1H), 6,85~6,81 (m, 1H), 6,67~6,65 (m, 2H), 4,43~4,34 (m, 1H), 4,04~3,98 (m, 2H), 3,50~3,33 (m, 13H), 3,25~2,69 (m, 15H), 2,42 (s, 3H), 2,23~1,89 (m, 5H), 1,69~1,65 (m, 1H), 1,40 (d, $J = 5,5$, 6H);

30

Compuesto 257



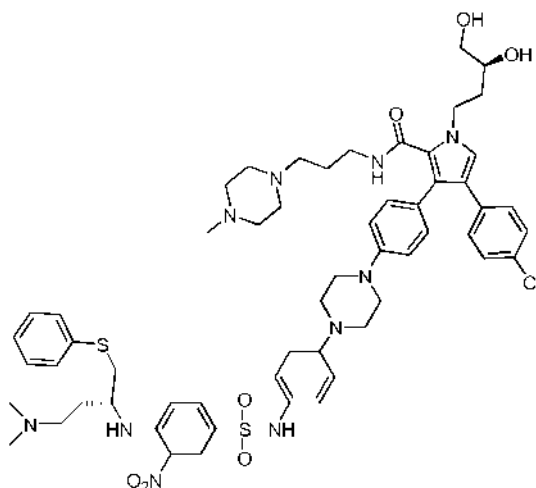
Fórmula química: C₅₅H₆₇ClN₈O₇S₂
 Masa exacta: 1050,43
 Peso molecular: 1051,75

5

BM-991

BM-991: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,28 (d, J = 1,9, 1H), 7,55 (dd, J = 1,8, 9,1, 1H), 7,16 (t, J = 7,6, 1H), 7,10~6,85 (m, 18H), 4,37~4,22 (m, 2H), 4,06~4,04 ((m, 1H), 3,47~3,42 (m, 7H), 3,29~3,26 (m, 5H), 3,17~3,11 (m, 5H), 2,88 (s, 3H), 2,80~2,69 (m, 12H), 2,22~1,97 (m, 3H), 1,76~1,64 (m, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD),; EM IEN: m/z 1051,4 (M + H)⁺;

10

Compuesto 258

15

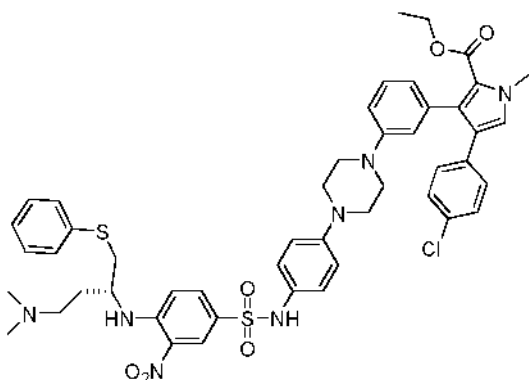
Fórmula química: C₅₇H₇₁ClN₁₀O₇S₂
 Masa exacta: 1106,46
 Peso molecular: 1107,82

20

BM-992

BM-992: RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ 8,36 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,1, 1H), 7,22~7,04 (m, 18H), 6,97 (d, J = 9,2, 1H), 4,43~4,31 (m, 2H), 4,15~4,13 (m, 1H), 3,59~3,37 (m, 17H), 3,26 a 3,21 (m, 8H), 2,90~2,82 (m, 11H), 02/30 a 02/05 (m, 3H), 1,83~1,74 (m, 3H); RMN ¹³C (75 MHz, CD₃OD), δ 165,6, 147,9, 136,2, 135,1, 134,4, 132,7, 132,5, 132,3, 131,6, 130,5, 130,1, 129,2, 128,0, 127,9, 127,7, 126,3, 125,9, 125,1, 124,2, 123,7, 119,2, 117,9, 116,2, 70,3, 67,3, 55,9, 55,5, 52,5, 52,4, 51,4, 50,6, 50,4, 46,3, 43,6, 43,5, 39,5, 37,5, 36,5, 30,1, 25,7; EM IEN: m/z 1107,7 (M + H)⁺;

25

Compuesto 259

30

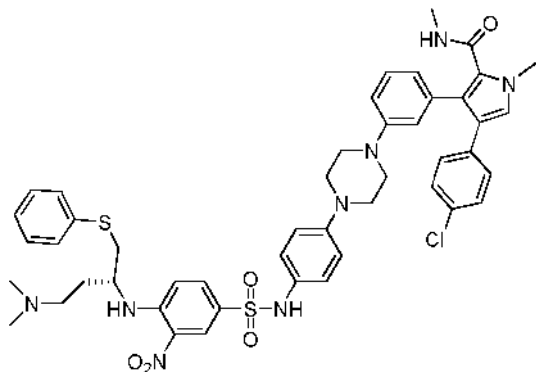
Fórmula química: C₄₈H₅₂ClN₇O₆S₂
 Masa exacta: 921,31
 Peso molecular: 922,55

35

BM-993

BM-993: RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 8,33 (d, $J = 1,9$, 1H), 7,59 (d, $J = 9,1$, 1H), 7,28 (t, $J = 7,9$, 1H), 7,18~6,87 (m, 18H), 4,08~3,95 (m, 6H), 3,34~3,33 (m, 4H), 3,32~3,30 (m, 8H), 2,85 (s, 6H), 2,21~2,16 (m, 2H), 0,94 (t, $J = 7,1$, 3H); EM IEN: m/z 922,8 (M + H) $^+$;

5

Compuesto 260

Fórmula química: $\text{C}_{47}\text{H}_{51}\text{ClN}_8\text{O}_5\text{S}_2$

Masa exacta: 906,31

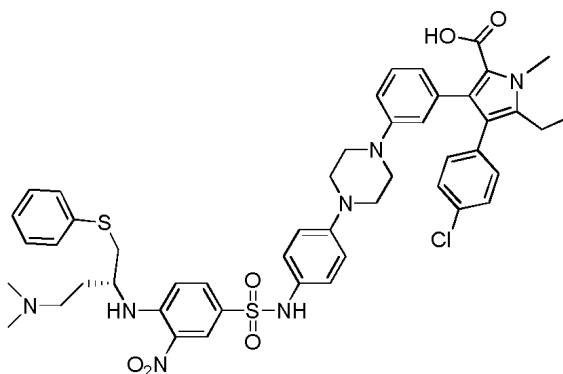
Peso molecular: 907,54

10

BM-994

15 **BM-994:** RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD), δ 8,32 (d, $J = 1,2$, 1H), 7,58 (d, $J = 9,1$, 1H), 7,28 (t, $J = 7,9$, 1H), 7,17~6,99 (m, 15H), 6,90 (d, $J = 9,3$, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,80 (d, $J = 7,5$, 1H), 4,09~4,07 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,45~3,33 (m, 9H), 3,21~3,08 (m, 3H), 2,84 (s, 6H), 3,05 (s, 3H), 2,25~2,10 (m, 2H); RMN ^{13}C (75 MHz, CD_3OD), δ ; EM IEN: m/z 907,6 (M + H) $^+$;

20

Compuesto 261

Fórmula química: $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{ClN}_7\text{O}_6\text{S}_2$

Masa exacta: 921,31

Peso molecular: 922,55

25

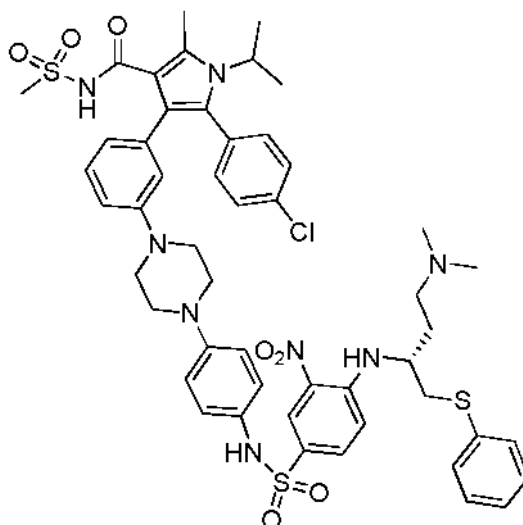
BM-995

30 **BM-995:** EM IEN: m/z 922,5 (M + H) $^+$;

Para demostrar la capacidad de los presentes inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL para unirse a Bcl-2/Bcl-xL, para inducir apoptosis y para inhibir el crecimiento tumoral *in vivo*, se sometieron a ensayo compuestos de la invención.

35

Compuesto 262



5

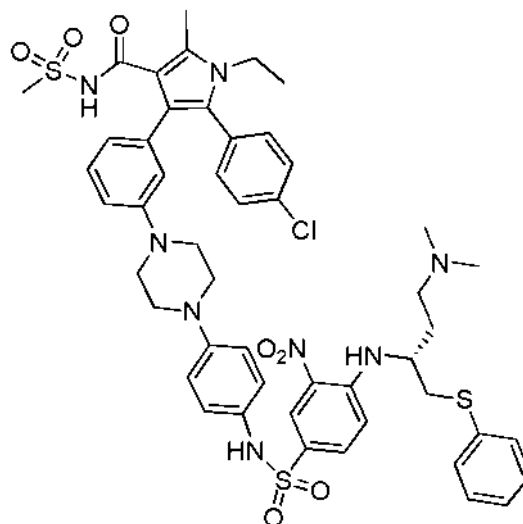
Fórmula química: $C_{50}H_{57}ClN_8O_7S_3$

Masa exacta: 1012,32

Peso molecular: 1013,68

10 **BM-1074** RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,34 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 2,1, 9,1$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,27-6,98 (m, 15H), 6,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,40 (h, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,21-4,10 (m, 1H), 3,62-3,34 (m, 9H), 3,27-3,15 (m, 6H), 2,99 (s, 1H), 2,87 (s, 7H), 2,61 (s, 3H), 2,34-2,10 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H)

Compuesto 263



15

Fórmula química: $C_{49}H_{55}ClN_8O_7S_3$

Masa exacta: 998,30

Peso molecular: 999,66

20

25 **BM-1075** RMN 1H (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,35 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J = 2,1, 9,1$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,23-6,93 (m, 15H), 6,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,19-4,08 (m, 1H), 3,89 (c, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,46-3,33 (m, 9H), 3,26-3,16 (m, 7H), 2,87 (s, 6H), 2,70 (s, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,34-2,11 (m, 2H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H)

25

Ensayos de unión basados en polarización de fluorescencia para proteínas Bcl-2/Bcl-xL/Mcl-1

Se desarrollaron y optimizaron ensayos basados en polarización de fluorescencia (PF) sensibles y cuantitativos para determinar las afinidades de unión de los inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2 a las proteínas Bcl-2, Bcl-xL. y

Mcl-1 recombinantes.

Determinar los valores de K_d de las sondas fluorescentes con respecto a las proteínas

- 5 Se usaron péptidos BIM (81-106), Bak (72-87) y BID (79-99) marcados con fluoresceína caseros, denominados Flu-BIM, Flu-BAK y Flu-BID como las sondas fluorescentes en los ensayos de PF para Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1 respectivamente. Mediante el control de la polarización de fluorescencia total de mezclas compuestas con sondas fluorescentes a concentraciones fijas y proteínas con concentraciones crecientes hasta la saturación completa, se determinó que los valores de K_d de Flu-BIM para Bcl-2, Flu-BAK para Bcl-xL y Flu-BID para Mcl-1 eran de $0,55 \pm 0,15$ nM, $4,4 \pm 0,8$ y $6,8 \pm 1,5$ nM, respectivamente. Los valores de polarización de fluorescencia se midieron usando el lector de placas de múltiples modos Infinite M-1000 (Tecan U.S., Research Triangle Park, NC) en placas de 96 pocillos de fondo redondo de color negro Microfluor 2 (Thermo Scientific). A cada pocillo, se le añadieron 1 nM de Flu-BIM o 2 nM de Flu-BAK o 2 nM de Flu-BID y concentraciones crecientes de Bcl-2 o Bcl-xL o Mcl-1 hasta un volumen final de 125 μ l en el tampón de ensayo (fosfato de potasio 100 mM, pH 7,5, globulina y bovina 100 μ g/ml, azida de sodio al 0,02 %, Invitrogen, con Triton X-100 al 0,01 % y DMSO al 4 %). Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación suave para garantizar el equilibrio. Los valores de polarización en unidades de milipolarización (mP) se midieron a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm. Las constantes de disociación en equilibrio (K_d) se calcularon ajustando los aumentos de PF sigmoideos dependientes de la dosis en función de las concentraciones de proteínas usando el software Graphpad Prism 5.0 (Graphpad Software, San Diego, CA).

Determinar los valores de K_i de los inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2

- 25 Los valores de K_i de los inhibidores de proteínas de la familia Bcl-2 para las proteínas Bcl-2/Bcl-xL/Mcl-1 se determinaron a través de un experimento de unión competitiva dependiente de la dosis del inhibidor en el que diluciones seriadas de inhibidores compitieron contra la sonda fluorescente con concentración fija por la unión a una concentración fija de la proteína. Se añadieron mezclas de 5 μ l del inhibidor sometido a ensayo en DMSO y 120 μ l de complejo de proteína/sonda preincubado en el tampón de ensayo en las placas de ensayo y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación suave. Las concentraciones finales de la proteína y la sonda son 1,5 nM y 1 nM para el ensayo de Bcl-2, 10 nM y 2 nM para el ensayo de Bcl-xL y 20 nM y 2 nM para el ensayo de Mcl-1, respectivamente. Se incluyeron controles negativos que contenían solo complejo de proteína/sonda (equivalentes a una inhibición del 0 %) y controles positivos que contenían solo sonda libre (equivalente a una inhibición del 100 %) en cada placa de ensayo. Los valores de PF se midieron como se ha descrito anteriormente. Los valores de CI50 se determinaron por ajuste de regresión no lineal de las curvas de competencia. Los valores de K_i de los inhibidores se calcularon usando la ecuación derivada descrita anteriormente (Z. Nikolovska-Coleska et al., *Analytical Biochemistry*, 2004, 332, 261-273), basados en los valores de CI50 obtenidos, los valores de K_d de las sondas para las proteínas y las concentraciones de las proteínas y las sondas en los ensayos competitivos. Los valores de K_d también se calcularon mediante el uso de otra ecuación utilizada muy habitualmente en las bibliografías (X. Y. Huang, *Journal of Biomolecular Screening*, 2003, 8, 34-38), cuyos resultados coincidieron con los resultados de los inventores extremadamente bien.

Ensayo de crecimiento celular

- 45 Se cultivaron células RS4;11 y H146 en placas de cultivo celular de 96 pocillos a una densidad de 10.000 células/pocillo con los compuestos diluidos en serie y se incubaron a 37 °C en una atmósfera de un 95 % de aire y un 5 % de CO₂ durante 4 días. La viabilidad celular se determinó usando el kit de recuento de células 8 a base de WST-8 (2-(2-metoxi-4-nitrofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-(2,4-disulfofenil)-2H-tetrazolio, sal monosódica) (Dojindo Molecular Technologies, Inc., Rockville, MD) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, se añadió WST-8 a cada pocillo a una concentración final del 10 % (v/v) y después las placas se incubaron a 37 °C durante 1-2 horas para el desarrollo de color. La absorbancia se midió a 450 nm usando un lector de placas SPECTRAMax PLUS (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). La concentración inhibitoria semimáxima (CI₅₀) se calculó usando el software GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA).

Ensayo de muerte celular

- 55 El ensayo de muerte celular se realizó usando un ensayo de exclusión con azul de tripano de viabilidad celular. Se sembraron un millón de células en placas de 6 pocillos y se incubaron a 37 °C en una atmósfera de un 95 % de aire y un 5 % de CO₂ con o sin compuestos para los puntos temporales indicados. Al final del tratamiento, las células se recogieron y se centrifugaron a 1000 rpm durante 5 minutos. Los sedimentos celulares se resuspendieron en PBS y se mezclaron con azul de tripano al 0,4 % (Invitrogen) a una dilución 1:1 para determinar la viabilidad celular usando un microscopio Olympus CKX41 (Olympus, Center Valley, PA).

Ensayo de apoptosis

- 65 Se realizó un ensayo de apoptosis usando el kit de tinción Aneina-V-FLUOS (Roche Diagnostics, Indianápolis, IN) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, las células se trataron con compuestos para los puntos

temporales indicados, se recogieron y se lavaron con PBS. Las células se tiñeron con anexina V-FITC y yoduro de propidio durante 15 minutos a temperatura ambiente en oscuridad antes de analizarlas con un FACSCaliburs de BD Biosciences (Becton Dickinson).

5 Análisis por transferencia Western

Las células se lisaron con tampón de lisis (PBS que contenía NP40 al 1 %, desoxicolato de Na al 0,5 % y SDS al 0,1 %) complementado con inhibidores de proteasa (α -completa, Roche). Los extractos de proteínas se cuantificaron usando un ensayo calorimétrico (reactivo de Bradford) (BioRad, Hércules, CA). Las proteínas se sometieron a electroforesis en geles de SDS-PAGE al 4-20 % (Invitrogen) y se transfirieron a membranas de difluoruro de polivinilideno (Bio-Rad). Después del bloqueo en leche al 5 %, las membranas se incubaron con un anticuerpo primario específico, se lavaron y se incubaron con anticuerpo secundario unido a peroxidasa de rábano picante (Pierce). Las señales se visualizaron con el reactivo de detección de anticuerpos de peroxidasa de rábano picante quimioluminiscente (Denville Scientific).

Ensayo de liberación de Citocromo c y Smac

Se trataron cuatro millones de células H146 o RS4;11 con compuestos a 37 °C en una atmósfera de un 95 % de aire y un 5 % de CO₂ para los puntos temporales indicados, se lavaron con PBS y resuspendieron en 100 μ l de tampón de digitonina (NaCl 75 mM, Na₂HPO₄ 8 mM, NaH₂PO₄ 1 mM, EDTA 1 mM, digitonina 350 μ g/ml y sacarosa 250 mM). Las fracciones citosólicas se separaron de la fracción de membranas de orgánulos mediante centrifugación a 13.000 rpm durante 1 minuto. Las fracciones citosólicas se resolvieron en una SDS-PAGE al 12 % y se sondaron usando anticuerpo anti-citocromo c (BD Biosciences) y anticuerpo anti-Smac (Cell Signaling Technology, Danvers, MA).

En particular, se sometió a ensayo un compuesto de la invención para determinar su afinidad por Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1. Los resultados del ensayo comparados con los resultados del ensayo para ABT-737, un conocido inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL y con estos péptidos. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 2. Afinidades de unión a las proteínas Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1, según se determinó usando ensayos basados en PF establecidos. Se realizaron 3-5 experimentos independientes para cada compuesto para cada proteína. Los péptidos ABT-737, BIM, BAD y NOXA se sometieron a ensayo como controles.

Compuesto	Afinidades de unión				
	Bcl-2		Bcl-xL		Mcl-1
	Cl ₅₀ \pm DT	K _i \pm DT	Cl ₅₀ \pm DT	K _i \pm DT	Cl ₅₀ \pm DT
Compuesto 150	2 \pm 0,6 (nM)	<1 (nM)	9 \pm 2 (nM)	2,4 \pm 0,5	> 10 (μ M)
ABT-737	2 \pm 0,2 (nM)	<1 (nM)	6 \pm 2 (nM)	1,6 \pm 0,5 (nM)	> 1 (μ M)
BIM	< 1 (nM)	< 1 (nM)	< 1 (nM)	< 1 (nM)	5 \pm 1 (nM)
BAD	40 \pm 8 (nM)	10 \pm 2 (nM)	5 \pm 0,3 (nM)	1,5 \pm 0,1 (nM)	32 \pm 2 (μ M)
NOXA	17 \pm 1 (μ M)	3,6 (μ M)	11 \pm 2 (μ M)	3,4 (μ M)	37 \pm 3 (μ M)

Los datos de la Tabla 2 muestran que el compuesto se une a las proteínas Bcl-2 y Bcl-xL con una alta afinidad y tiene una afinidad muy baja a Mcl-1.

Un presente inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL también se sometió a ensayo en tres estirpes celulares de cáncer para determinar su actividad. ABT-737 y ABT-263 son inhibidores altamente potentes y eficaces del crecimiento celular en determinadas estirpes celulares con niveles bajos de Mcl-1, incluyendo las estirpes celulares de leucemia linfoblástica aguda (LLA) RS4;11, de cáncer de pulmón microcítico H146 y de leucemia mieloide aguda (LMA) ML-2.^{26,33,34} El compuesto 150 se une a Bcl-2 y Bcl-xL con altas afinidades, tiene una afinidad muy débil por Mcl-1 y tiene el mismo perfil de unión que ABT-737. Por tanto, el compuesto 150 se sometió a ensayo en estas tres estirpes celulares de cáncer. Se usaron estirpes celulares de diferentes tipos tumorales para ilustrar que la actividad antitumoral de los presentes inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL no se limita a un tipo de tumor simple y también para comparar directamente un presente inhibidor de Bcl-2/Bcl-xL con ABT-737. Los datos se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Inhibición del crecimiento de células cancerosas en tres estirpes celulares de cáncer. Se usó ABT-737 como control

Compuesto	Inhibición del crecimiento celular (Cl ₅₀ \pm DT)		
	RS4;11	H146	ML-2
Compuesto 150	38 \pm 24 (nM)	102 \pm 44 (nM)	185 \pm 84 (nM)
ABT-737	12 \pm 6 (nM)	62 \pm 39 (nM)	16 \pm 2 (nM)

Los datos en la Tabla 3 muestran que el compuesto 150 inhibe todo el crecimiento celular en las tres estirpes celulares de cáncer.

5 El antagonista funcional de un presente compuesto contra Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1 también se sometió a ensayo. Se usaron ensayos funcionales sin células usando mitocondrias purificadas, proteínas Bcl-2/Bcl-xL/Mcl-1 recombinantes y el péptido BIM3 BH3 de alta afinidad para proporcionar pruebas directas de que el compuesto 150 actúa como un antagonista potente de Bcl-2 y Bcl-xL, pero no de Mcl-1. Estos ensayos funcionales sin células se usaron para someter a ensayo el antagonismo funcional del compuesto 150, ABT-737 y los péptidos BAD y Noxa BH3.

10 El péptido Bim BH3 a una concentración de 20 nM induce la liberación sustancial de citocromo c y proteínas Smac desde las mitocondrias. Bcl-2 a 60 nM y Bcl-xL a 30 nM inhiben eficazmente la liberación desde las mitocondrias del citocromo c y proteínas Smac inducidas por 20 nM del péptido Bim BH3.

15 En el ensayo funcional de Bcl-2, ABT-737 y el compuesto 150 dependen de la dosis y antagonizan eficazmente a Bcl-2 y restauran la liberación inducida por Bim de citocromo c y proteínas Smac desde las mitocondrias. El péptido BAD BH3 también es capaz de hacerlo de una manera dependiente de la dosis, pero el péptido Noxa BH3 es incapaz de restaurar la liberación de citocromo c y Smac.

20 En el ensayo funcional de Bcl-xL, el compuesto 150 y ABT-737 son igualmente potentes en la restauración de la liberación inducida por el péptido Bim BH3 de citocromo c y Smac, pero ambos son 3 veces menos potentes que el péptido Bad BH3. El péptido Noxa BH3 no antagoniza a Bcl-xL.

25 En el ensayo funcional de Mcl-1, Mcl-1 a 60 nM inhibe eficazmente la liberación de citocromo c y Smac inducida por 20 nM del péptido BIM BH3. Mientras que el péptido Noxa puede restaurar la liberación inducida por el péptido BIM de citocromo c y Smac de una manera dependiente de la dosis, el péptido BAD, ABT-737 y el compuesto 150 a concentraciones tan altas como 10 µM no lo consiguen.

30 Estos datos proporcionan pruebas claras de que el compuesto 150, ABT-737 y el péptido BAD funcionan como antagonistas potentes de las proteínas Bcl-2 y Bcl-xL, pero no de Mcl-1. Por otro lado, el péptido Nova BH3 antagoniza Mcl-1, pero no consigue antagonizar las proteínas Bcl-2 y Bcl-xL. Estos datos funcionales son altamente coherentes con sus perfiles de unión a estas proteínas Bcl-2.

35 También se sometió a ensayo la inducción de apoptosis/muerte celular por el compuesto 150 en las estirpes celulares H146, RS4;11 y ML-2. ABT-737 se incluyó en el ensayo como control.

40 Tanto ABT-737 como el compuesto 150 indujeron eficazmente muerte celular en la estirpe celular de cáncer de pulmón microcítico H146 según se determinó en un ensayo con azul de tripano. Por ejemplo, el compuesto 150 a 30 nM y 100 nM para un tratamiento de 24 horas induce que el 40 % y >70 % de las células H146 experimenten muerte celular, respectivamente.

45 Usando la tinción doble con anexina-V/yoduro de propidio (PI) mediante citometría de flujo, tanto ABT-737 como el compuesto 150 indujeron eficazmente la apoptosis en la estirpe celular de LMA ML-2 de una manera dependiente de la dosis y el tiempo y aproximadamente el 50 % de las células ML-2 experimentaron a apoptosis cuando se trataron con ambos compuestos a 300 nM durante 24 horas.

50 De forma similar, tanto el compuesto 150 como ABT-737 son altamente eficaces en la inducción de la apoptosis de manera dependiente del tiempo y de la dosis en la estirpe celular RS4;11 mediante tinción doble con anexina-V/PI por citometría de flujo. El compuesto 150 a 100 y 300 nM indujo que el 30 % y el 60 % de las células RS4;11 experimentaran apoptosis en 4 horas. El compuesto 150 a 100 nM indujo que el > 50 % de las células tumorales RS4;11 experimentaran apoptosis en el punto temporal de 16 h.

55 Se realizó un análisis de transferencia Western para examinar la escisión de PARP y caspasa-3, dos marcadores bioquímicos importantes de la apoptosis, en estas tres estirpes celulares de cáncer cuando se tratan con compuesto 150 o ABT-737. Tanto el compuesto 150 como ABT-737 fueron altamente eficaces en la inducción de la escisión de PARP y caspasa-3 a concentraciones tan bajas como 100 nM con un tratamiento de 8 horas en las estirpes celulares RS4;11, H146 y ML-2.

60 Tomados en conjunto, estos datos muestran que el compuesto 150 y ABT-737 inducen eficazmente la apoptosis con potencias y cinética similares en las estirpes celulares de cáncer RS4;11, H146 y ML-2.

65 Se predice que inhibidores de Bcl-2/Bcl-xL potentes y fidedignos inducen la apoptosis en células cancerosas mediante la unión a proteínas celulares Bcl-2 y Bcl-xL, antagonizando su función antiapoptótica y desencadenando la rápida liberación de Smac y citocromo c desde las mitocondrias. Además, la liberación de Smac y citocromo c debe tener lugar antes de la apoptosis. En consecuencia, el compuesto 150 se sometió a ensayo para determinar su capacidad para inducir la liberación de citocromo c y Smac en las estirpes celulares RS4;11 y H146. Se descubrió que el compuesto 150 indujo la liberación rápida, dependiente del tiempo y de la dosis de citocromo c y Smac de las

mitocondrias en ambas estirpes celulares de cáncer. A 300 nM, el compuesto 150 induce una fuerte liberación de citocromo c y Smac a las 2 horas en la estirpe celular H146. En la estirpe celular RS4;11, el compuesto 150 a 100 nM indujo la liberación robusta de citocromo c y Smac a los 30 minutos. Estos datos muestran que la liberación de citocromo c y Smac desde las mitocondrias por el compuesto 150 son eventos bioquímicos tempranos en la inducción de la apoptosis por el compuesto 150 en estas estirpes celulares.

Para determinar las dianas moleculares celulares para el compuesto 150, se diseñó y sintetizó un análogo biotinilado del compuesto 150 (Biotina 150). En los ensayos de unión de PF, ²³ Biotin-150 se une a las proteínas Bcl-2 y Bcl-xL con alta afinidad, similar a la del compuesto 150, mientras que no muestra ninguna unión a Mcl-1 a 100 μ M, lo que indica que el marcador de biotina no afecta a la interacción del compuesto 150 con estas proteínas.

Usando Biotina 150, se realizaron experimentos de reducción de estreptavidina-biotina y ensayos competitivos para sondear las dianas celulares del compuesto 150 y ABT-737 en los lisados de células ML-2 y H146. La biotina 150 redujo de manera dependiente de la dosis las proteínas celulares Bcl-2 y Bcl-xL, pero no Mcl-1, en los experimentos de reducción de estreptavidina-biotina.

Además, en el experimento competitivo, el compuesto 150 y ABT-737 bloquearon la interacción de Bcl-2/Bcl-xL celular y Biotina 150 de una manera dependiente de la dosis. Estos experimentos de reducción proporcionan pruebas de que el compuesto 150 y ABT-737 se unen a proteínas celulares Bcl-2 y Bcl-xL con afinidades altas similares.

Se sometieron a ensayo compuestos adicionales de la presente invención para determinar afinidades de unión a Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1 y para la inhibición del crecimiento celular. Los resultados se resumen a continuación en la Tabla 4.

Tabla 4. Afinidades de unión a proteínas Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1 en ensayos basados en PF e inhibición del crecimiento celular en tres estirpes celulares de cáncer.

Compuestos	Afinidades de unión					Inhibición del crecimiento celular ($CI_{50} \pm DT$, nM)		
	Bcl-2		Bcl-xL		Mcl-1	RS4;11	H146	ML-2
	$CI_{50} \pm DT$ (nM)	$K_i \pm DT$ (nM)	$CI_{50} \pm DT$ (nM)	$K_i \pm DT$ (nM)	$CI_{50} \pm DT$ (μ M)			
Compuesto 125	5 ± 1	$1,1 \pm 0,2$	6 ± 3	$1,6 \pm 0,8$	> 10	74 ± 44	36 ± 26	215 ± 52
Compuesto 178	$1 \pm 0,1$	< 1 *	6 ± 4	$1,6 \pm 1,0$	> 10	26 ± 4	87 ± 60	124 ± 62
Compuesto 133	$1 \pm 0,2$	< 1 *	5 ± 1	$1,3 \pm 0,3$	> 10	87 ± 19	38 ± 22	160 ± 53
Compuesto 168	99 ± 5	25 ± 2	11 ± 6	3 ± 1	> 10	3373 ± 1663	3944 ± 1681	3014 ± 703
Compuesto 185	$2,2 \pm 1,6$	< 1 *	5 ± 4	$1,3 \pm 1,0$	> 10	81 ± 7	177 ± 73	550 ± 204
Compuesto 186	14 ± 3	$3,4 \pm 0,6$	6 ± 3	$1,6 \pm 0,8$	> 10	493 ± 64	430 ± 207	1088 ± 562
Compuesto 187	2 ± 1	< 1 *	5 ± 2	$1,3 \pm 0,6$	> 10	99 ± 28	181 ± 61	225 ± 49
Compuesto 168	2 ± 1	< 1 *	$3 \pm 0,4$	< 1 *	> 5	115 ± 27	152 ± 63	330 ± 188
Compuesto 124	14 ± 2	$3 \pm 0,6$	5 ± 1	$1 \pm 0,2$	> 10	89 ± 30	178 ± 65	382 ± 138

* El compuesto es más potente que el indicador basado en su valor de CI_{50} y la K_i es una estimación.

Los compuestos 150, 133 y 169 se sometieron a ensayo para determinar su toxicidad en ratones con inmunodeficiencia combinada grave (IDCG). Los ratones con IDCG con tumores de xenoinjerto se trataron con control de vehículo, o una dosis única de un compuesto, y los tumores se retiraron en diferentes puntos temporales para el análisis por transferencia Western de la escisión de PARP (CL-PARP) y caspasa-3 (CL Cas-3).

Los datos muestran que los ratones con IDCG hembra tratados por vía intravenosa (IV), a diario, 5 veces a la semana durante 2 semanas con el compuesto 150 o 130 a 25 mg/kg, o con compuesto 169 a 50 mg/kg, no sufrieron ninguna pérdida de peso absoluta ni mínima ni otros signos de toxicidad. Dosis más altas (50 mg/kg para el compuesto 150 y el compuesto 133 y 75 mg/kg para el compuesto 169) provocaron la pérdida de peso de ratones con IDCG. Estos experimentos establecieron las dosis máximas toleradas (DMT).

Se sometió a ensayo la capacidad de los compuestos 150 y 169 para inducir la apoptosis a su DMT en tumores de xenoinjerto RS4;11 o H146 en ratones con IDCG. En estos experimentos, se permitió que crecieran tumores RS4;11

o H146 a 200-300 mm³ en ratones con IDCG hembra. Se administró una dosis única del compuesto a los animales y se analizaron los tejidos tumorales para determinar la escisión de PARP y caspasa-3.

5 El compuesto 169 tuvo un fuerte efecto en la inducción de la escisión de PARP y caspasa-3 en tejidos tumorales en ambos modelos de RS4;11 y de H146. Por ejemplo, una dosis única del compuesto 169 a 50 mg/kg IV indujo la escisión de PARP y caspasa-3 en los puntos temporales de 3 horas y 6 horas en ambos tejidos tumorales de xenoinjerto H146. Estos datos sugieren que el compuesto 169 induce una apoptosis robusta en tumores de xenoinjerto *in vivo*.

10 También se sometió a ensayo la actividad antitumoral del compuesto 169 en el modelo tumoral de xenoinjerto H146. El compuesto 169 mostró una actividad antitumoral significativa, mientras que provocó una pérdida de peso mínima (<3 %) y ningún otro signo de toxicidad en ratones durante todo el experimento. Al final del tratamiento (día 39), el compuesto 169 inhibió el crecimiento tumoral en un 100 % (p < 0001, ensayo t). La fuerte actividad antitumoral conseguida por el compuesto 169 también fue persistente. En el día 53, 2 semanas después de interrumpir el
15 tratamiento, el compuesto 169 todavía inhibía el crecimiento tumoral en un 79 % en comparación con los tumores tratados con vehículo (p = 0,0001, ensayo t). Este experimento de eficacia *in vivo* preliminar proporcionó pruebas de que el compuesto 169 inhibe eficazmente el crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto H146, mientras que no provoca ninguna toxicidad en animales.

20 REFERENCIAS

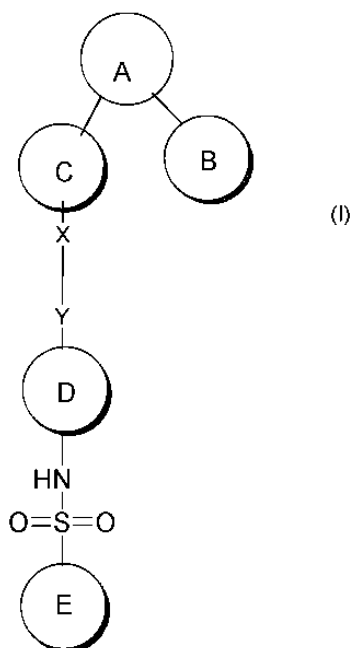
1. D. Hanahan D, et al., *Cell* 2000; 100: 57-70.
2. S.W. Lowe, et al., *Carcinogenesis* 2000, 21, 485-495.
3. C.B. Thompson, *Science* 1995, 267, 1456-1462.
- 25 4. JC. Reed, *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 111-121.
5. D.W. Nicholson, *Nature* 2000, 407, 810-816.
6. DT Chao, et al., *Annu Rev Immunol* 1998; 16: 395-419.
7. JC Reed, *Advances in Pharmacology* 1997; 41: 501-553.
8. JC Reed, et al. *J Cell Biochem* 1996; 60: 23-32.
- 30 9. AJ Minn, et al., *Advances in Immunology* 1998; 70: 245-279.
10. JM Adams, et al., *Science* 1998; 281: 1322-1326.
11. A. Ziegler, et al., *J. Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1027-1036.
12. U. Zangemeister-Wittke, et al., *Br. J. Cancer* 1998; 78: 1035-1042.
13. B. Jansen, et al., *Nature Medicine* 1998; 4: 232-234.
- 35 14. U. Zangemeister-Wittke, et al., *Br J Cancer* 1998; 78: 1035-1042.
15. O. Gautschi, et al., *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 463-471.
16. M. Strasberg Rieber M, et al., *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1446-1451.
17. S. Hopkins-Donaldson, et al., *IntJ Cancer* 2003; 106: 160-166.
18. G. Wang, et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7124-7129.
- 40 19. A. Degterev, et al., *Nat Cell Biol* 2001; 3: 173-182.
20. SP Tzung, et al., *Nat Cell Biol* 2001; 3: 183-191.
21. IJ Enyedy, et al., *J Med Chem* 2001; 44: 4313-4324.
22. O. Kutzki, et al., *J Am Chem Soc* 2002; 124: 11838-11839.
23. G. Wang, et al., *J Med Chem.* 2006; 49: 6139-6142.
- 45 24. G. Tang, et al., *J Med Chem.* 19 de abril de 2007; 50 (8): 1723-6.
25. G. Tang, et al., *J Med Chem.* 2007; 50 (14): 3163-6.
26. T. Oltersdorf, et al., *Nature.* 2005, 435 (7042): 677-81.
27. MD Wendt et al., *J Med Chem.* 2006, 49 (3): 1165-81.
28. AM Petros, et al., *J Med Chem.* 2006, 49 (2): 656-63.
- 50 29. CM Park, et al., *J Am Chem Soc.* 20 de diciembre de 2006; 128 (50): 16206-12.
30. AR Shoemaker, et al., *Cancer Res.* 2006, 66 (17): 8731-9.
31. M. Bruncko, et al., *J Med Chem.* 2007, 50 (4): 641-62.
32. CM Park, et al., *J Med Chem.* 2008, 51 (21): 6902-15.
33. AR Shoemaker, et al., *Clin Cancer Res.* 1 de junio de 2008; 14 (11): 3268-77.
- 55 34. C. Tse, et al., *Cancer Res.* 1 de mayo de 2008; 68 (9): 3421-8.
35. M. Vogler, et al., *Cell Death Differ.* Marzo de 2009; 16 (3): 360-7.
36. TN Chonghaile, et al., *Oncogene.* 2008; 27 supl. 1: S 149-57.
37. MH Kang, et al. *Clin Cancer Res.* 15 de febrero de 2009; 15 (4): 1126-32.
38. SW Muchmore, et al., *Nature* 1996; 381: 335-341.
- 60 39. M. Aritomi, et al., *J Biol Chem* 1997; 272: 27886-27892.
40. M. Sattler, et al., *Science* 1997; 275: 983-986.
41. AM Petros, et al. *Protein Sci* 2000; 9: 2528-2534.
42. AM Petros, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 3012-3017.
43. X Liu, et al. *Immunity.* Septiembre de 2003; 19 (3): 341-52.
- 65 44. EF Lee, et al., *Cell Death Differ.* Septiembre de 2007; 14 (9): 1711-3. (ID PDB: 2YXJ).
45. <http://www.clinicaltrials.gov/>

46. SK Tahir SK, et al. *Cancer Res.* 2007; 67 (3): 1176-83.
47. VDG Moore et al., *J Clin Invest.* 2007; 117: 112-121.
48. M. Vogler, et al., *Cell Death Differ.* 2008; 15: 820-830.
49. M. Vogler, et al., *Blood.* 2009; 113: 1710-1722.

5

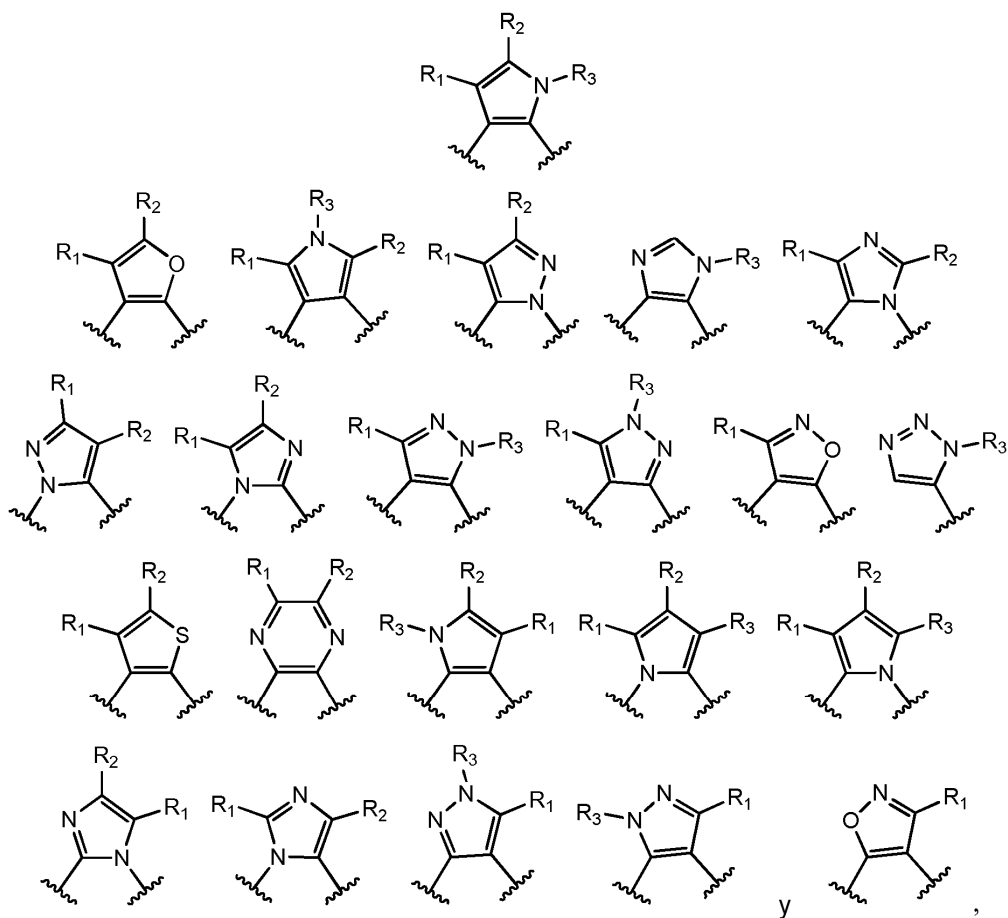
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene una fórmula estructural:



5

en la que A se selecciona entre el grupo que consiste en



10

en la que R₁ y R₂, independientemente, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, CN, NO₂, halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR', SR', NR'R'', COR', CO₂R',

OCOR', CONR'R", CONR'SO₂R", NR'COR", NR'CONR'R"', NR'C=SNR'R"', NR'SO₂R", SO₂R' y SO₂NR'R";

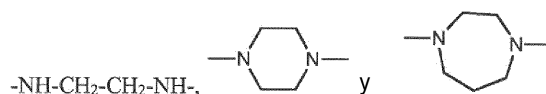
R₃ se selecciona entre un grupo que consiste en H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR', NR'R", CO₂R', COR', CONR'R", CONR'SO₂R", alquilen C₁₋₃-CH(OH)CH₂OH, SO₂R' y SO₂NR'R";

5 R', R" y R"', independientemente, son H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, CF₃, arilo, heteroarilo, alquilen C₁₋₃-heterocicloalquilo o heterocicloalquilo;

R' y R", o R" y R"', pueden tomarse junto con el átomo al que están unidos para formar un anillo de 3 a 7 miembros;

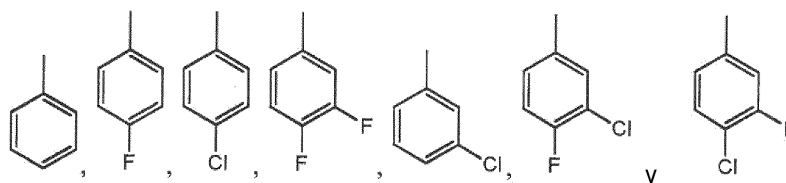
10 B, C, D y E individualmente son fenilo opcionalmente sustituido, en los que el fenilo contiene de uno a cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en CN, NO₂, halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR', SR', NR'R", CO₂R', COR', OCOR', CONR'R", CONR'SO₂R", NR'COR", NR'SO₂R", alquilen C₁₋₃-CH(OH)CH₂OH, SO₂R' y SO₂NR'R", en los que cada R' y R", independientemente, es H, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, CF₃, arilo, heteroarilo, alquilen C₁₋₃-heterocicloalquilo o heterocicloalquilo; y

15 X e Y se seleccionan entre el grupo que consiste en -C≡C-, -CH₂-CH₂-,



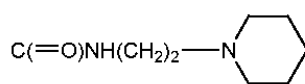
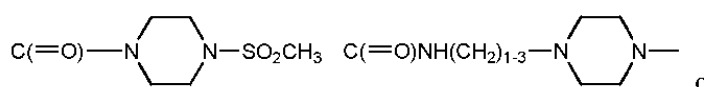
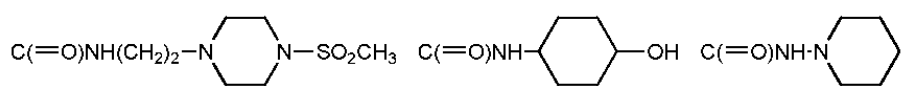
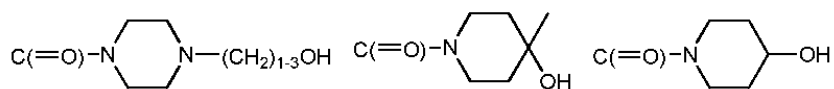
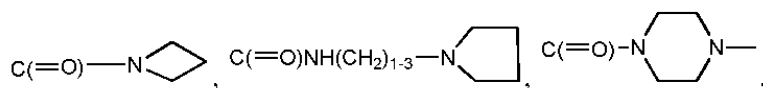
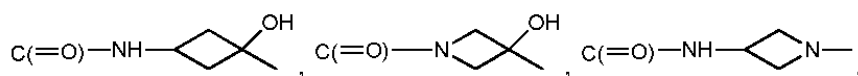
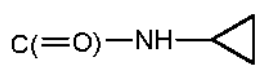
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el anillo B se selecciona entre el grupo que consiste en



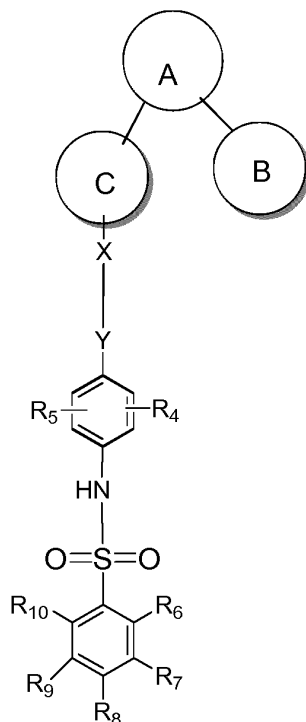
25 3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el átomo de nitrógeno del anillo A está sustituido con alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, -(CH₂)₁₋₃N(alquil C₁₋₄)₂ o -(CH₂)₁₋₃CH(OH)CH₂OH o el átomo de nitrógeno del anillo A y un átomo de carbono adyacente del anillo A se toman juntos para formar un anillo de cinco o seis miembros.

30 4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que de uno a tres átomos de carbono del anillo A están sustituidos, independientemente, con CH₃, C₂H₅, C₃H₇, CF₃, NH₂, Cl, CN, CO₂H, C(=O)CH₃, C(=O)C₂H₅, C(=O)CF₃, SO₂CH₃, SO₂C₂H₅, SO₂C₃H₇, SO₂CF₃, SO₂N(CH₃)₂, C(=O)NH₂, C(=O)NHCH₃, C(=O)NH(CH₂)₁₋₃N(CH₃)₂,



35

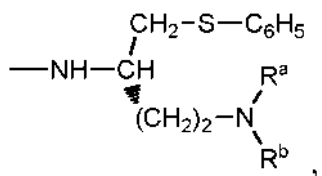
5. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene una estructura



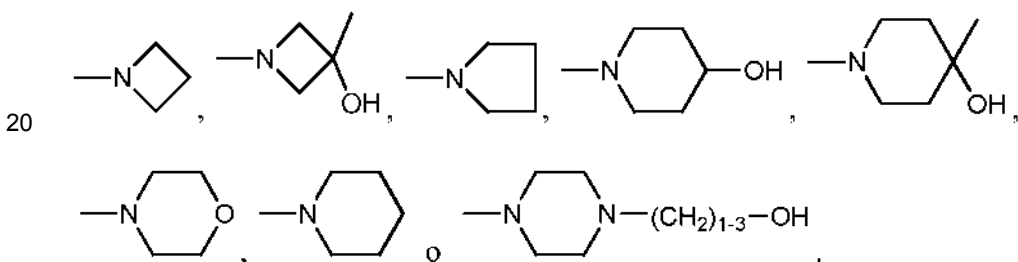
5 en la que R₄ y R₅, independientemente, se seleccionan entre un grupo que consiste en H, CN, NO₂, halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR', SR', NR'R'', CO₂R', OCOR', CONR'R'', CONR'SO₂R'', NR'COR'', NR'CONR''R''', NR'C=SNR''R''', NR'SO₂R'', SO₂R' y SO₂NR'R'', y R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀, independientemente, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, CN, NO₂, halo, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR', SR', NR'R'', CO₂R', OCOR', CONR'R'', CONR'SO₂R'', NR'COR'', NR'CONR''R''', NR'C=SNR''R''', NR'SO₂R'', SO₂R' y SO₂NR'R''.

6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el anillo E es fenilo, opcionalmente sustituido en una posición meta con respecto al grupo SO₂ con NO₂ o SO₂CF₃.

15 7. El compuesto de la reivindicación 5 en el que el anillo E está sustituido en una posición para con respecto al grupo SO₂NH con

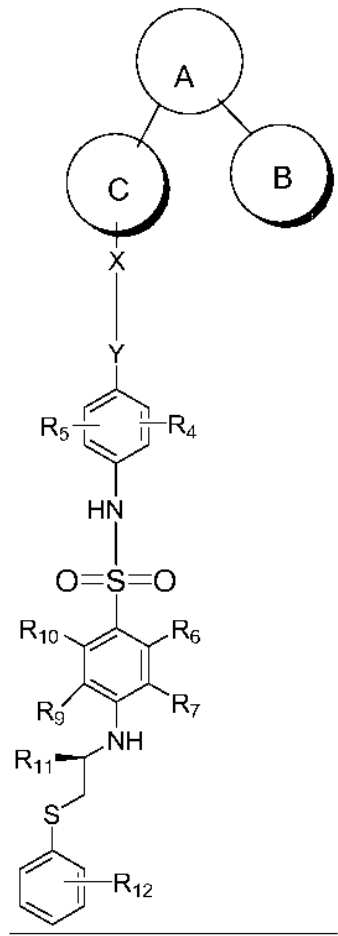


en el que R^a y R^b, individualmente, son H, metilo y , o R^a y R^b se toman juntos para formar

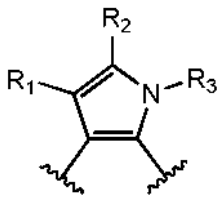


8. El compuesto de la reivindicación 5 que tiene una estructura

25



en la que el anillo A es



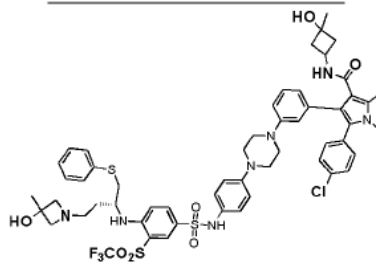
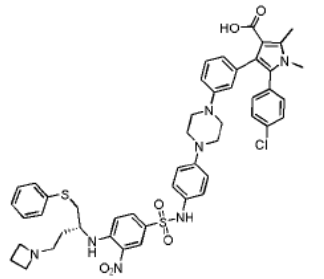
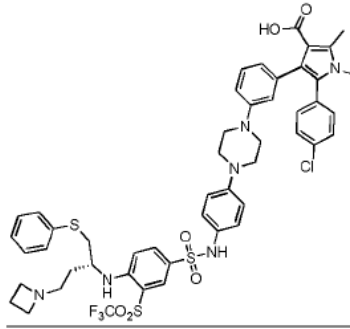
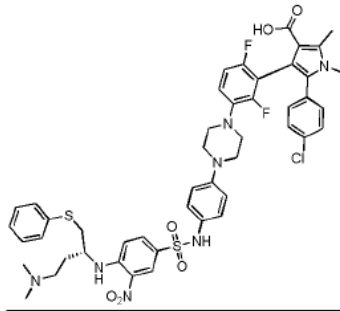
5

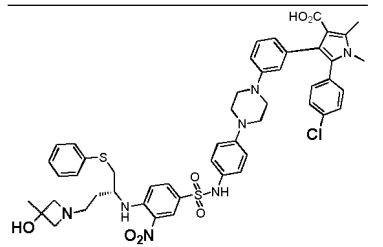
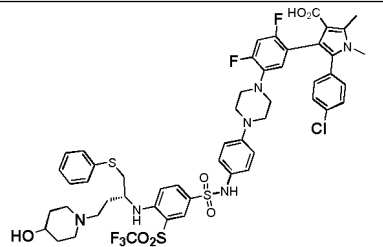
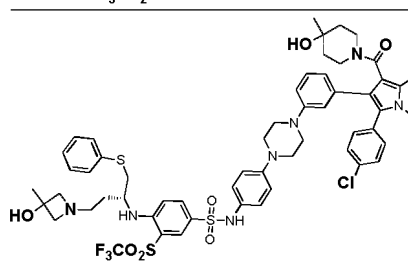
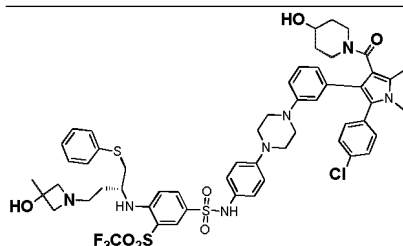
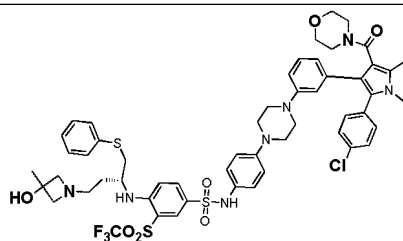
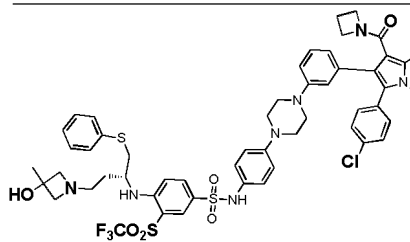
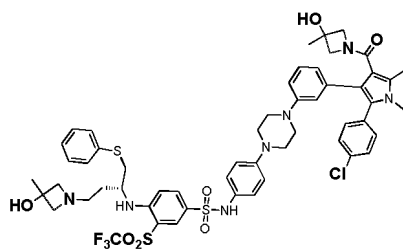
los anillos B y C son fenilo opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente; X, Y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₀, R', R'', R''' se definen como anteriormente; y R₁₁ y R₁₂, independientemente, se seleccionan entre el grupo que consiste en H, CN, NO₂, halo, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, OR', SR', NR'R'', CO₂R', OCOR', CONR'R'', CONSO₂R'R'', NR'COR'', NR'CONR''R''', NR'C=SNR''R''', NR'SO₂R'', SO₂R' y SO₂NR'R''; o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo.

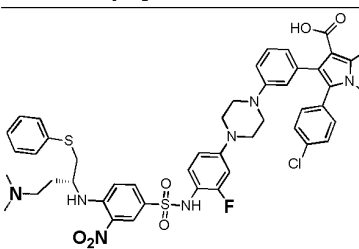
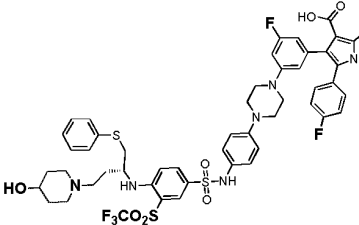
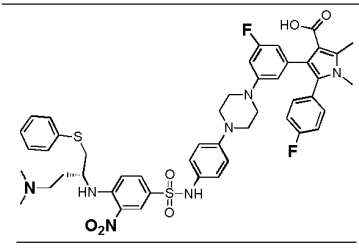
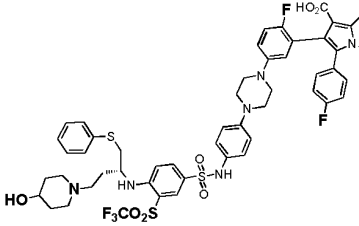
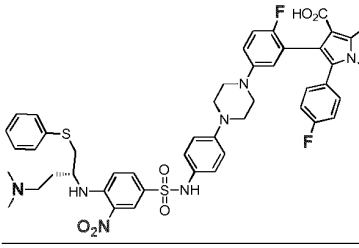
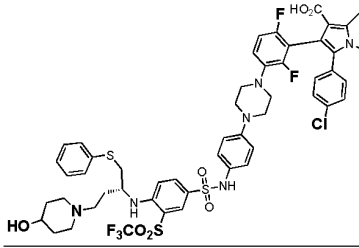
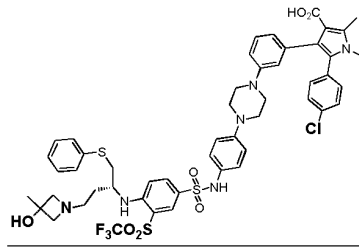
10

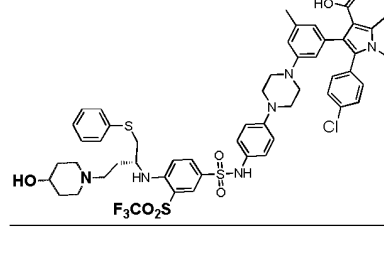
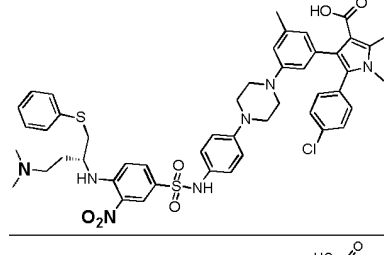
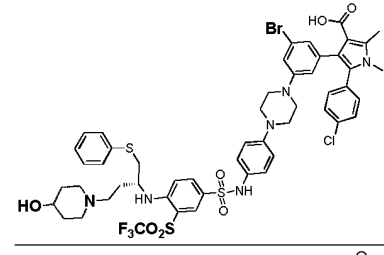
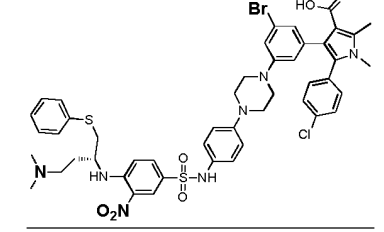
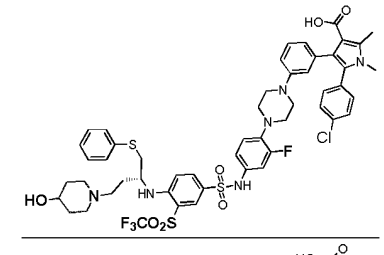
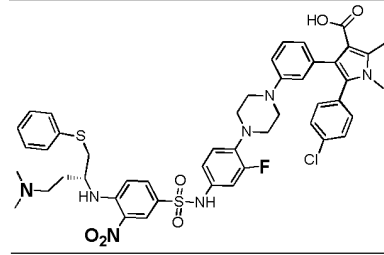
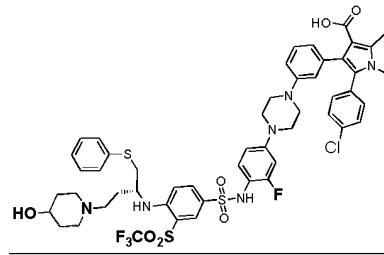
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una estructura

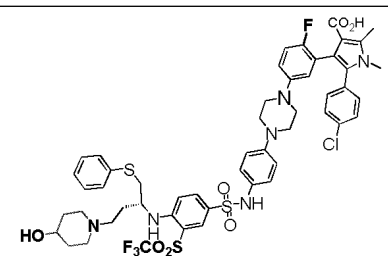
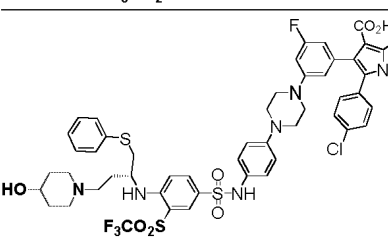
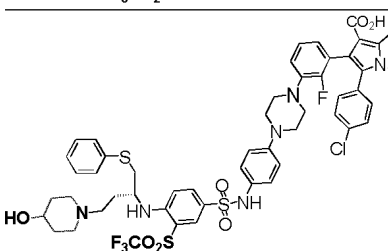
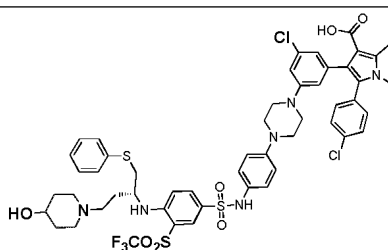
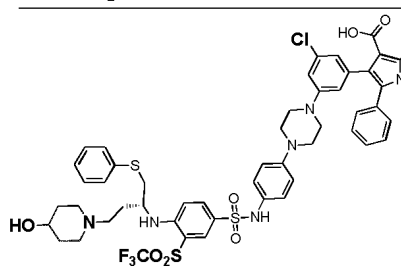
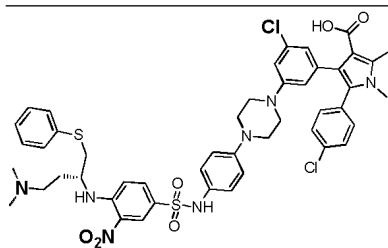
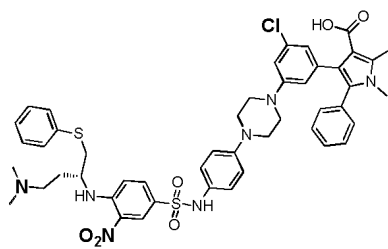
15

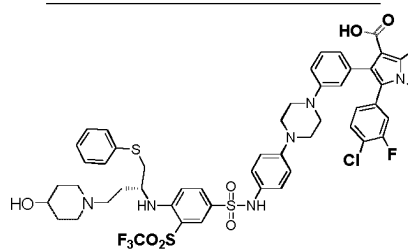
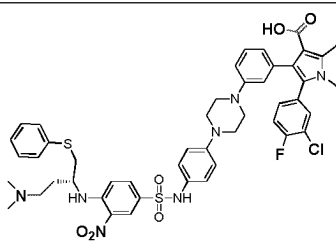
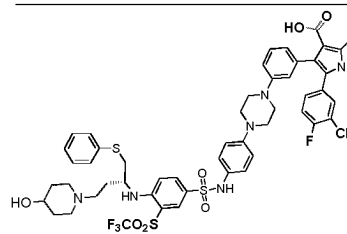
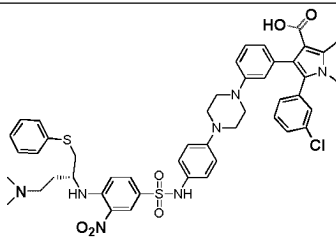
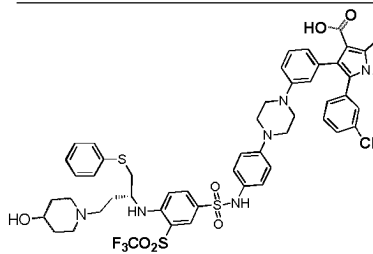
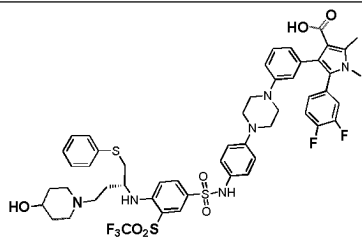
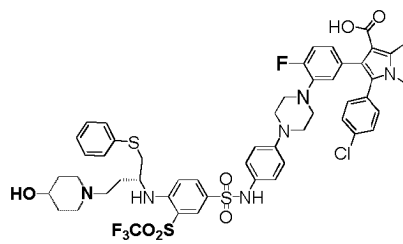


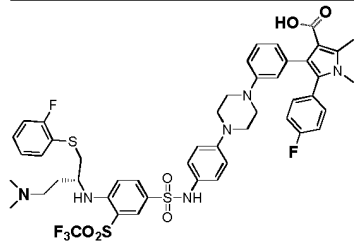
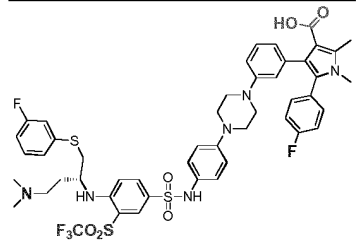
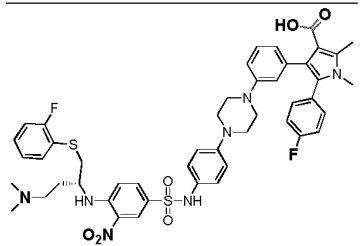
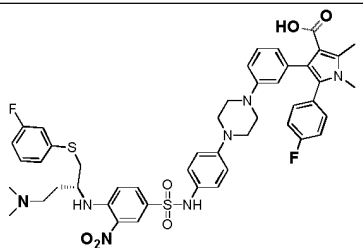
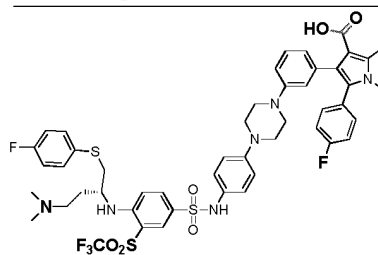
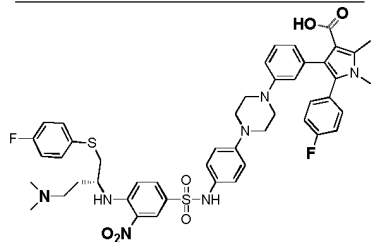
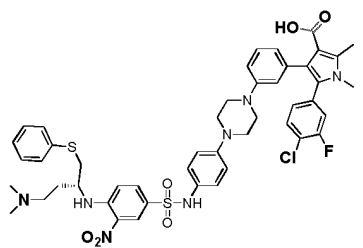


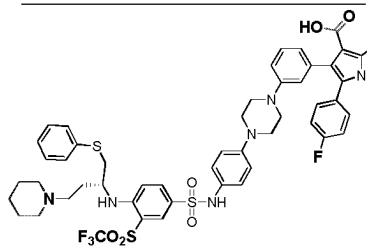
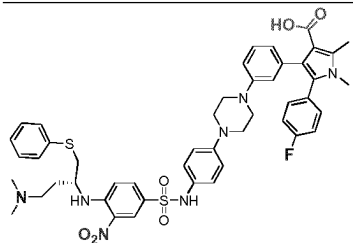
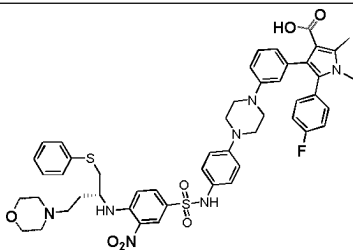
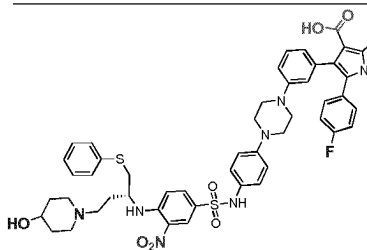
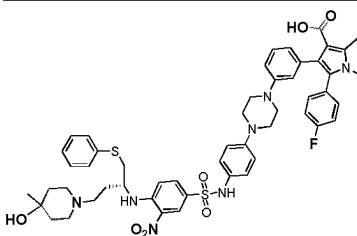
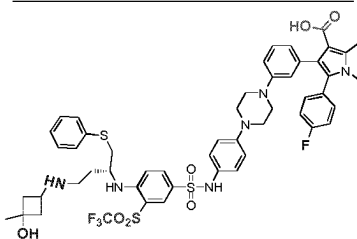
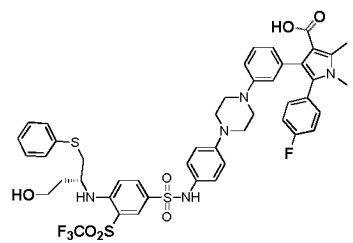


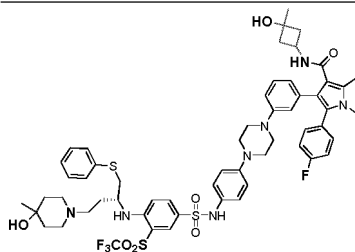
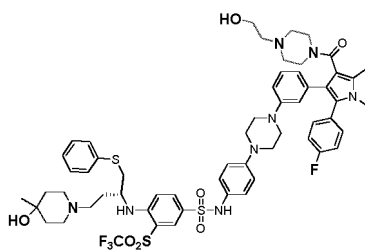
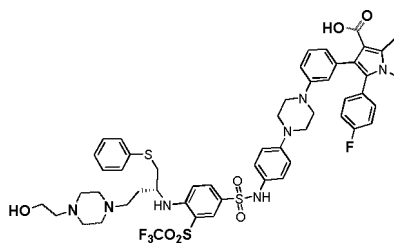
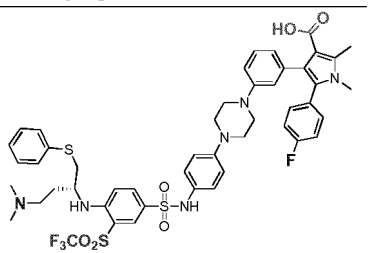
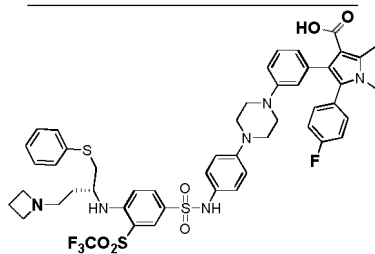
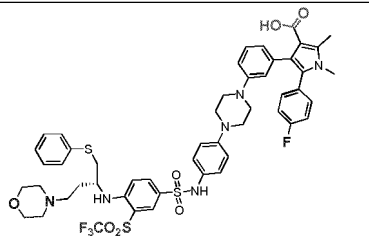
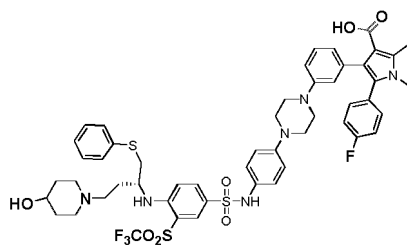


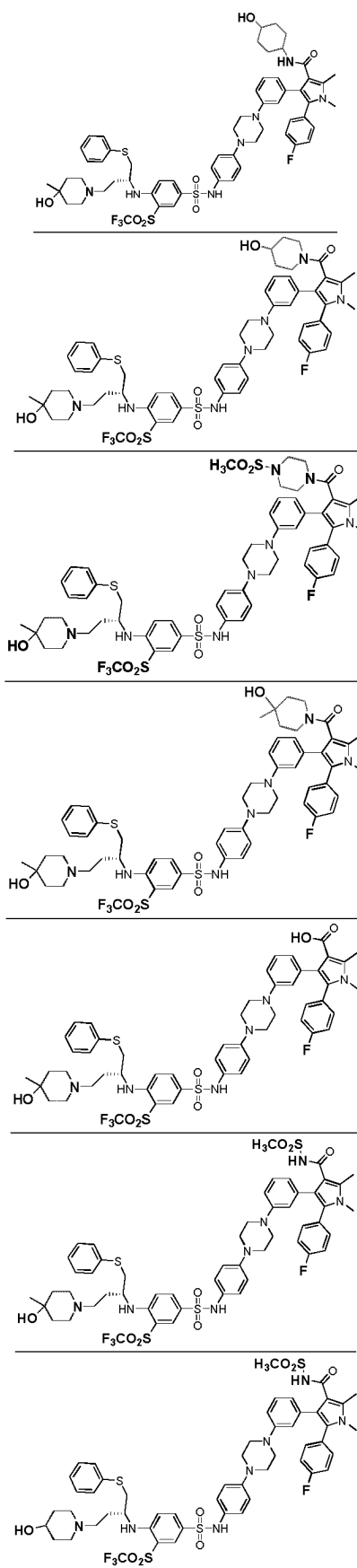


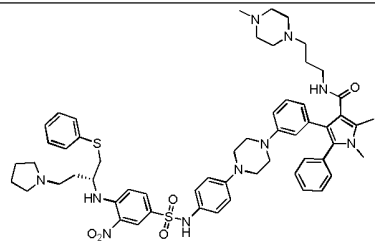
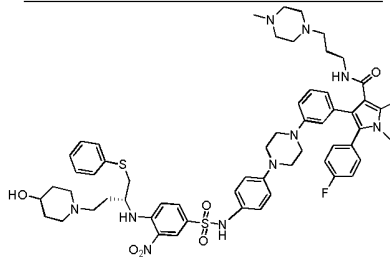
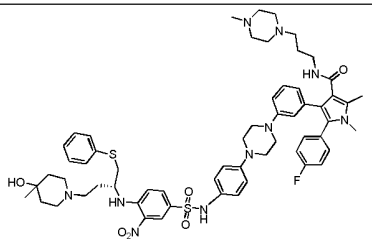
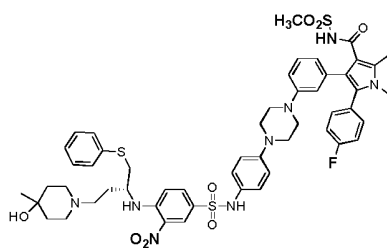
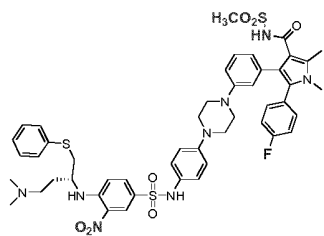
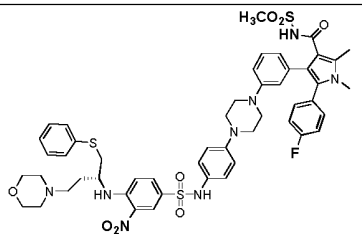
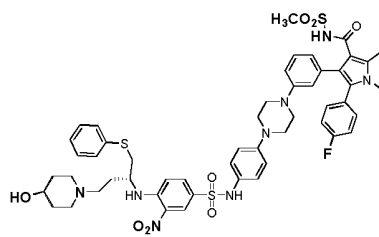


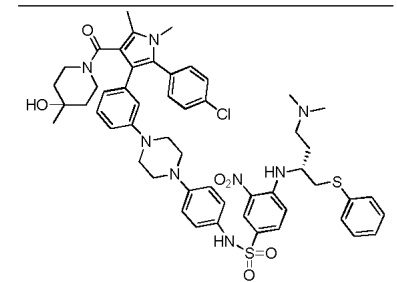
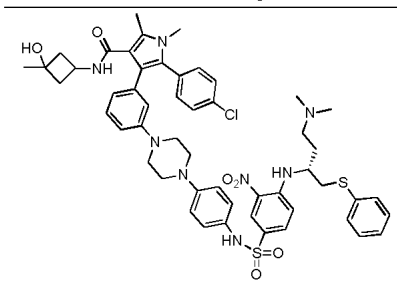
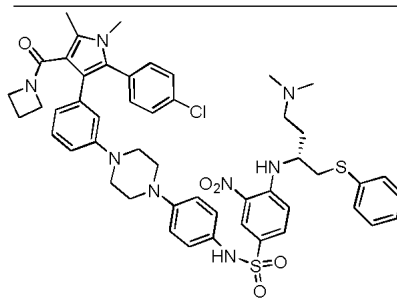
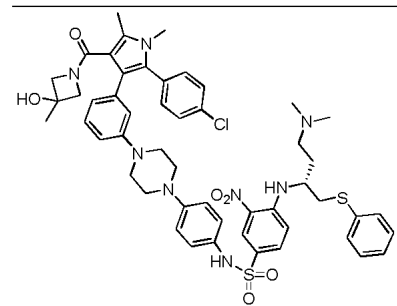
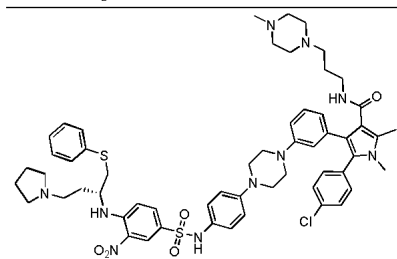
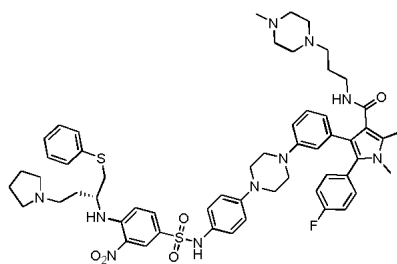


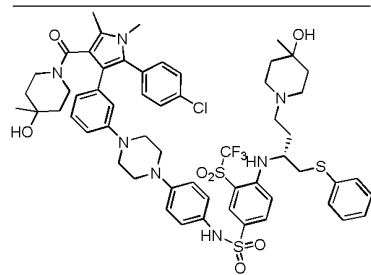
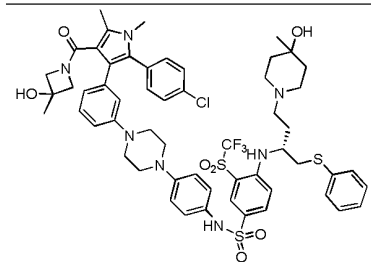
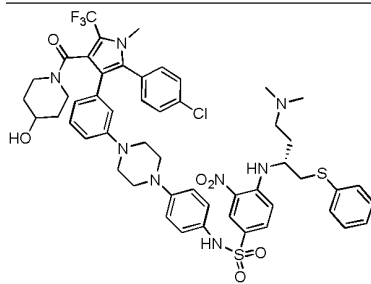
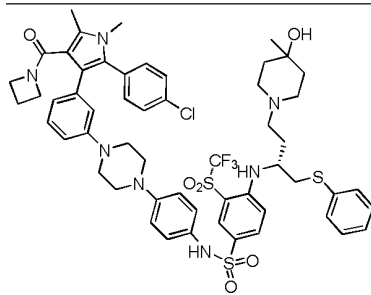
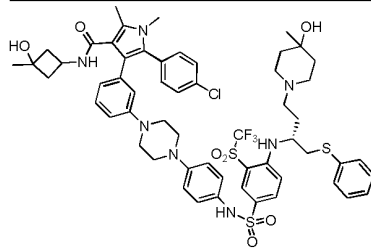
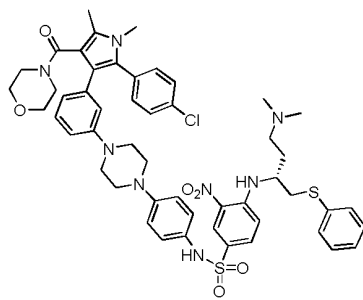


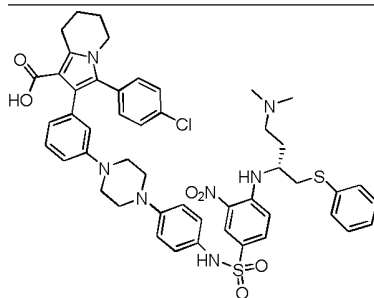
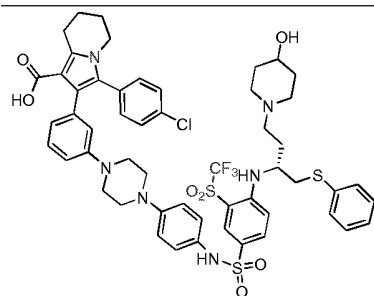
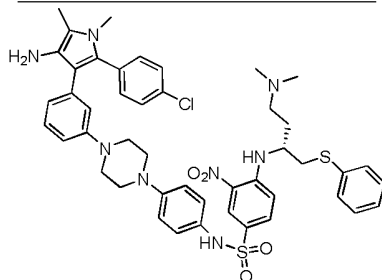
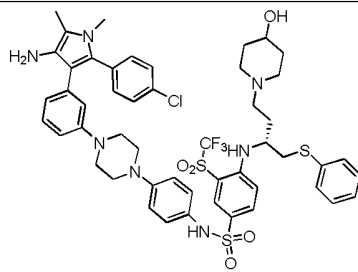
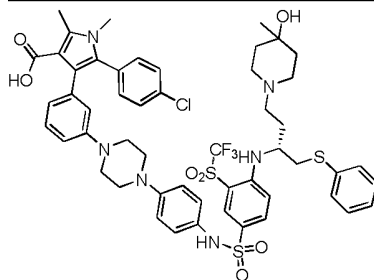
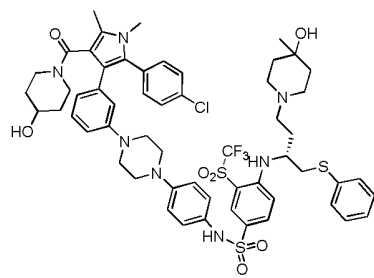


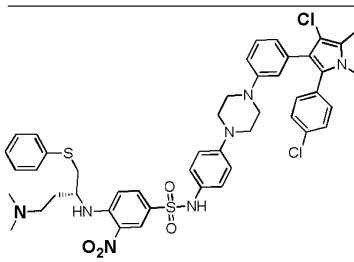
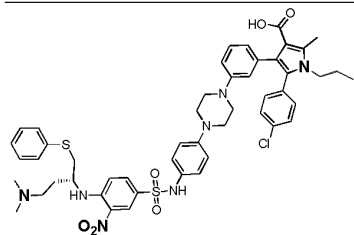
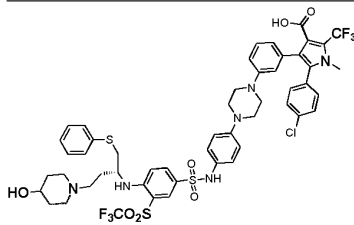
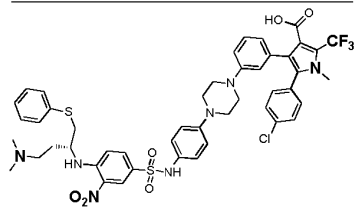
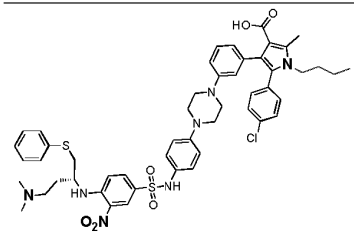
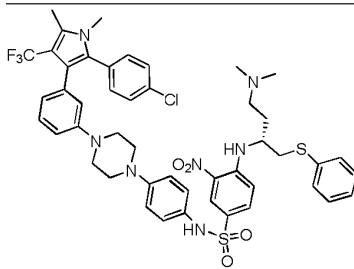
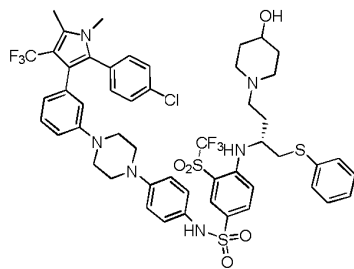


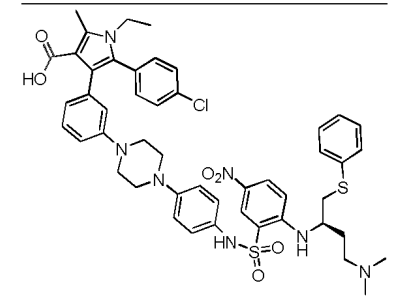
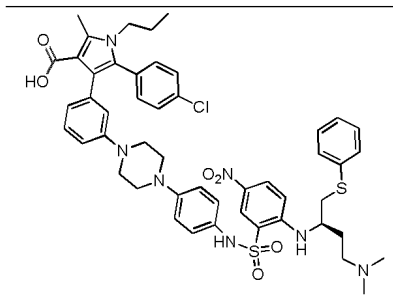
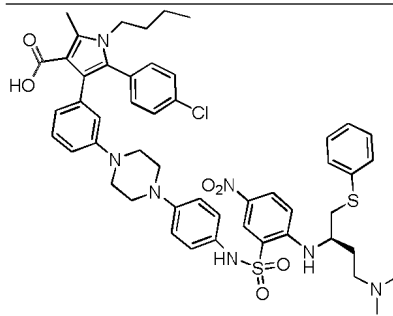
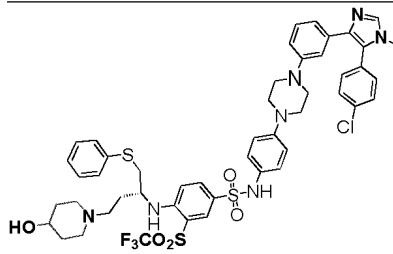
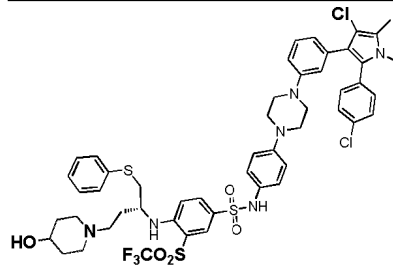
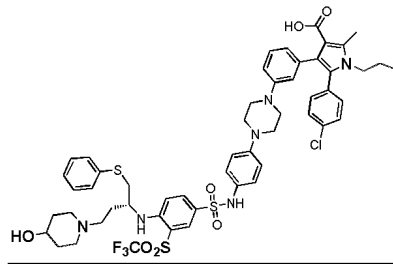


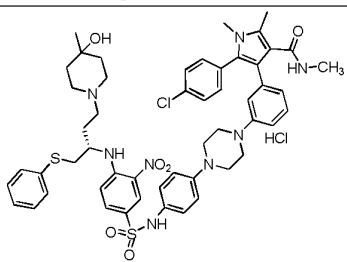
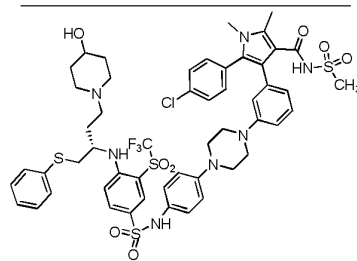
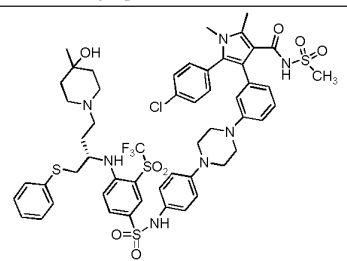
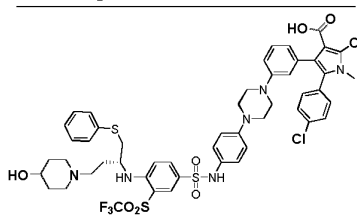
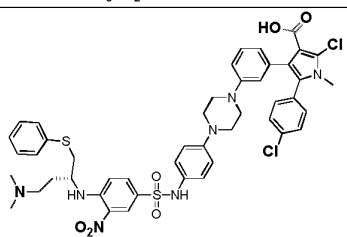
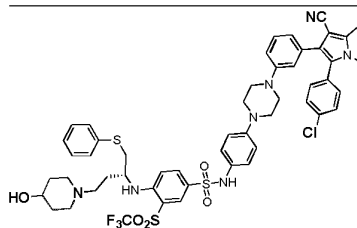
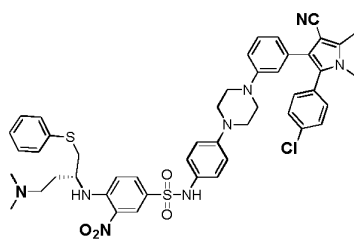


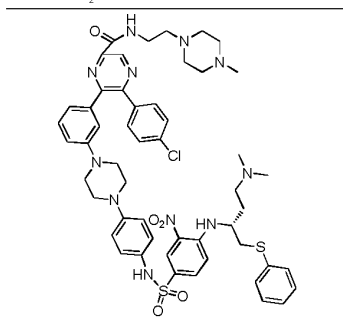
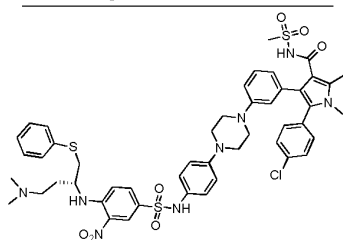
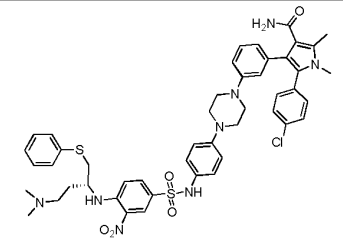
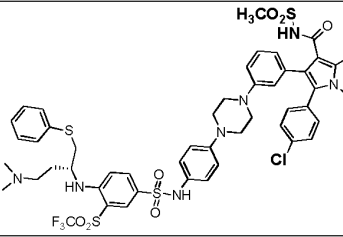
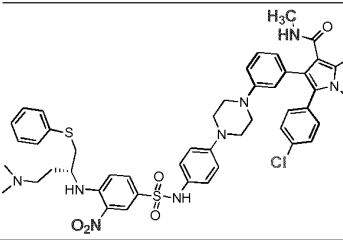
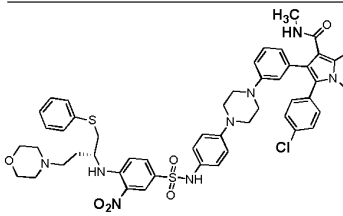
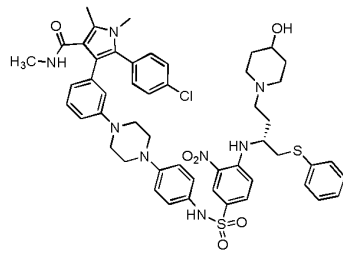


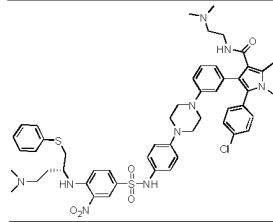
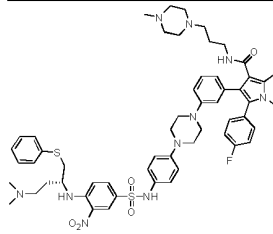
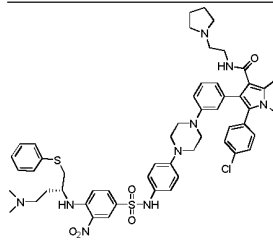
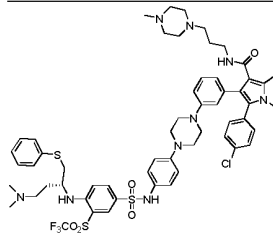
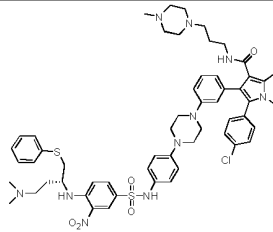
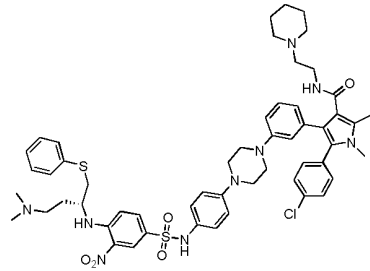
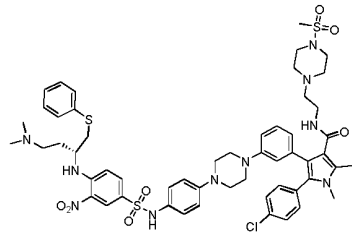


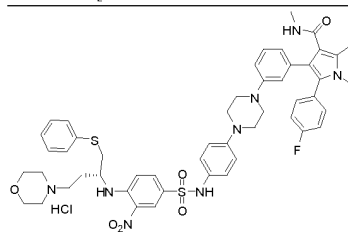
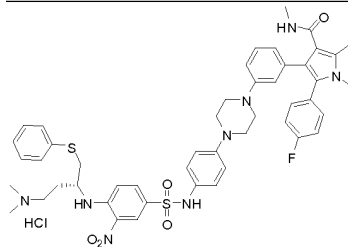
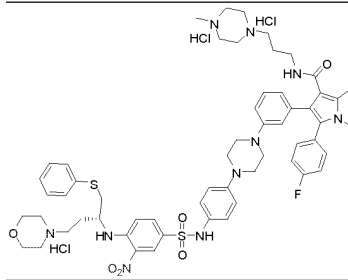
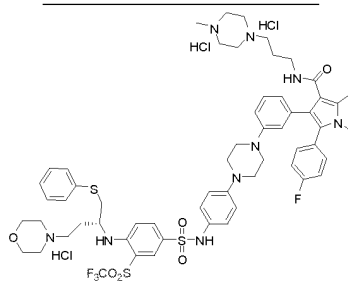
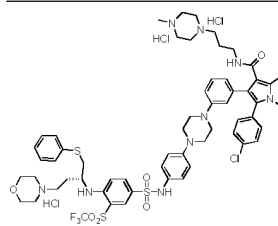
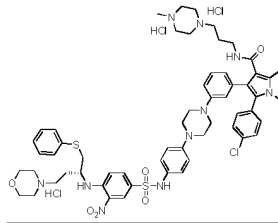
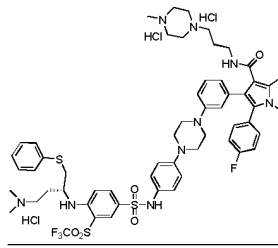


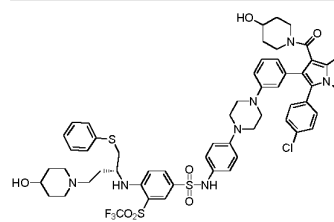
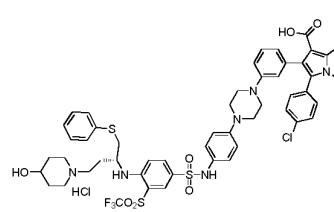
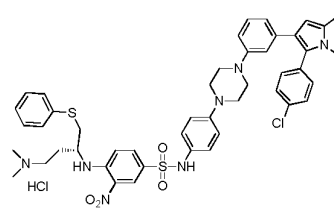
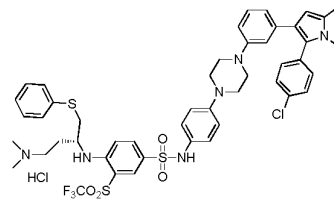
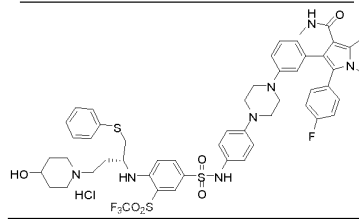
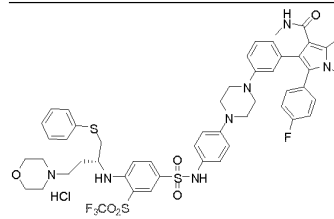
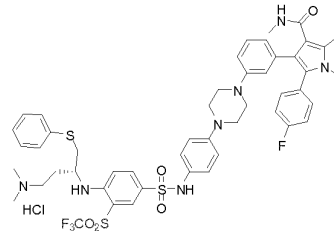
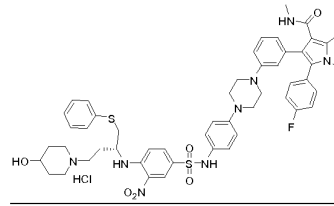


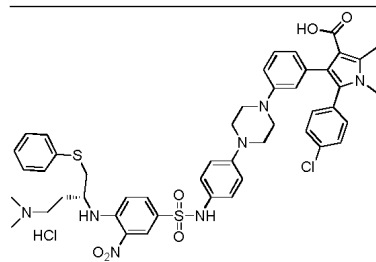
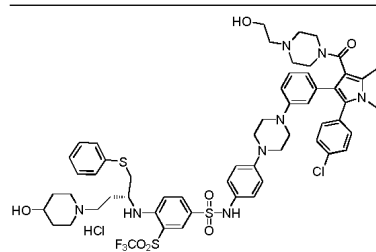
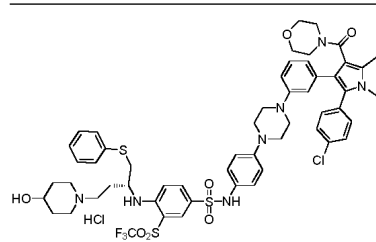
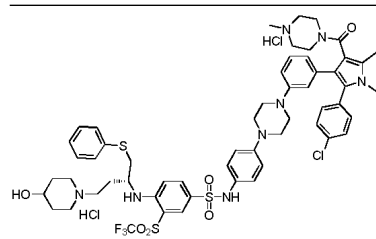
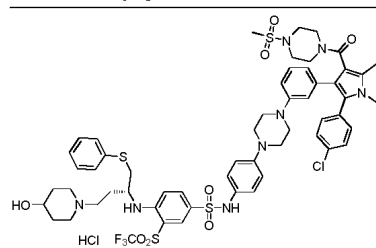
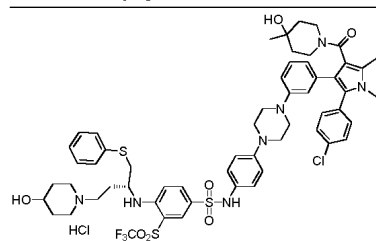
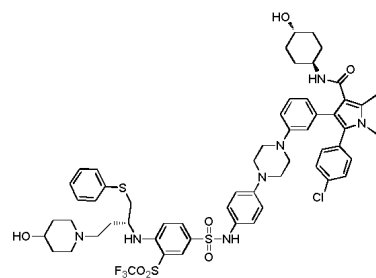


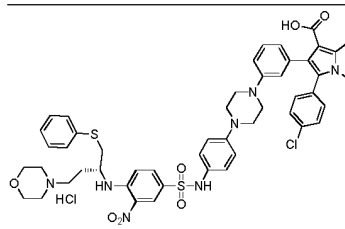
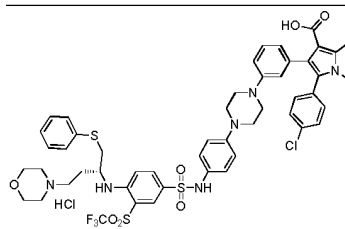
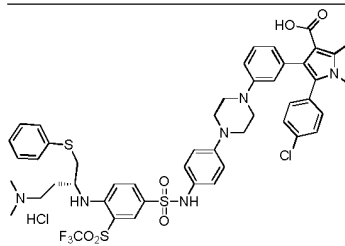
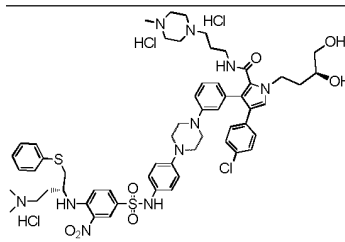
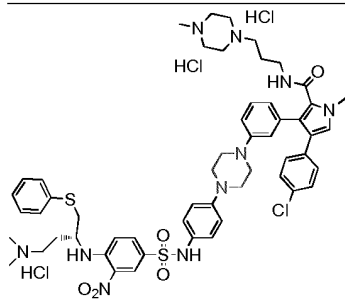
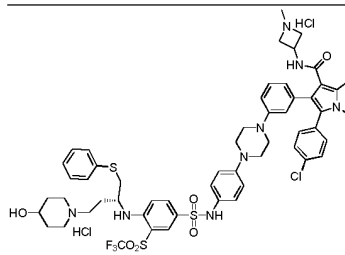
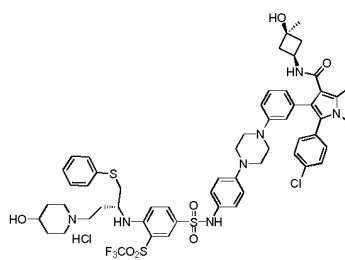


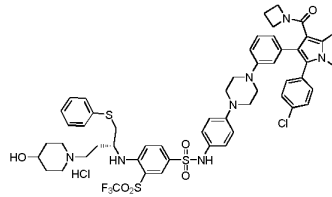
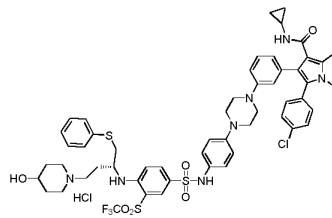
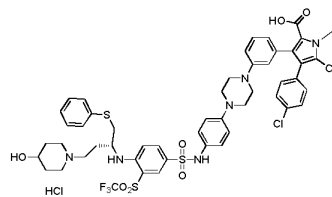
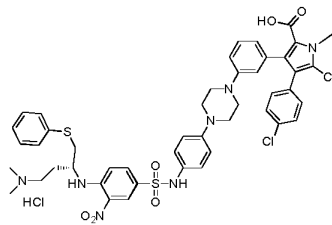
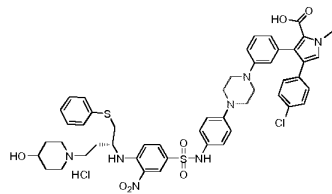
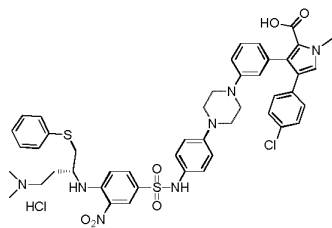
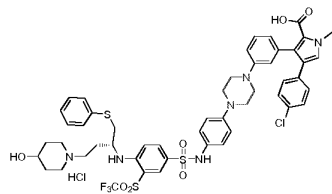
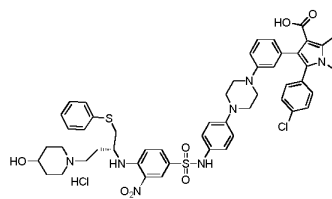


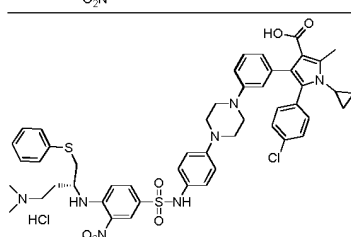
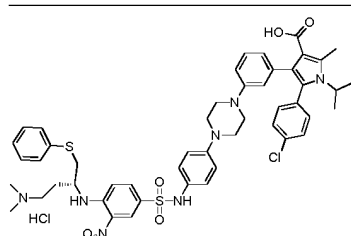
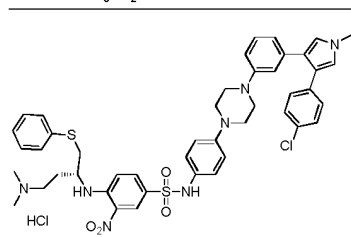
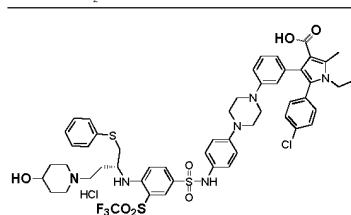
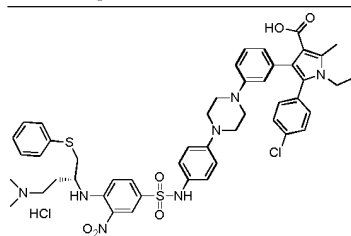
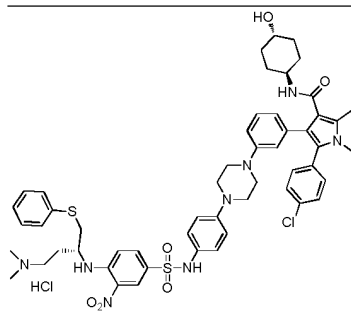
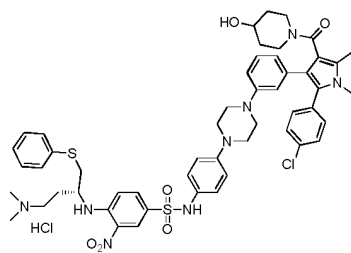


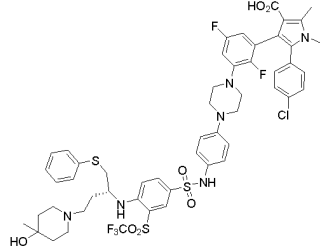
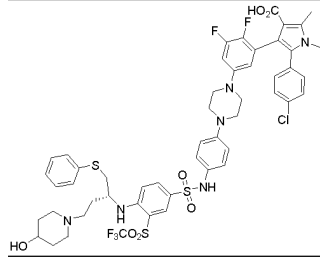
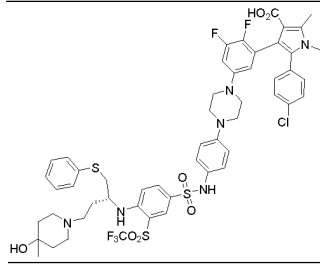
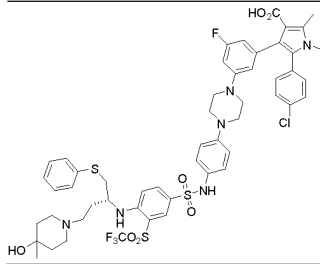
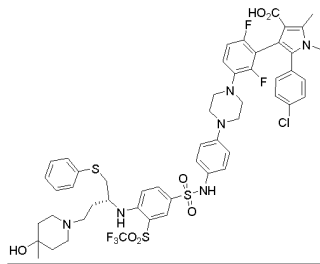
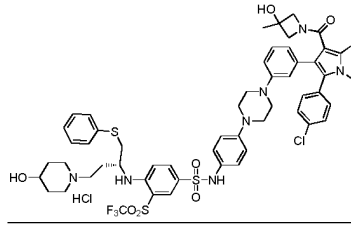
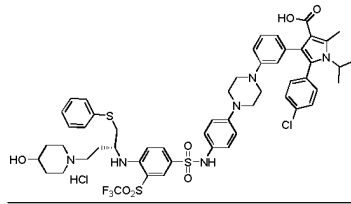


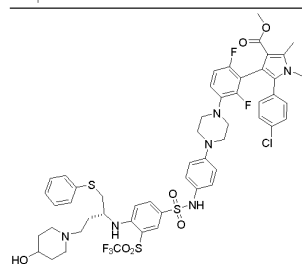
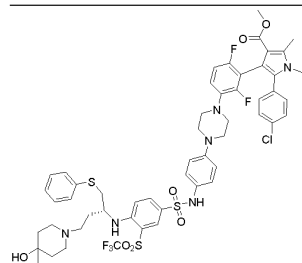
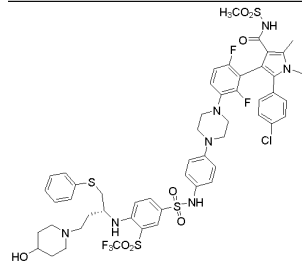
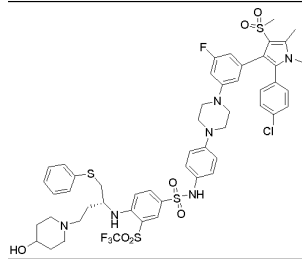
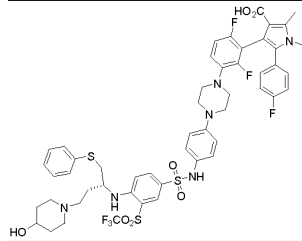
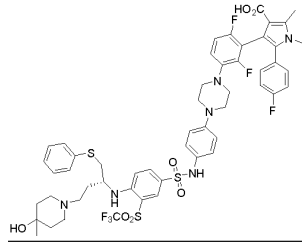
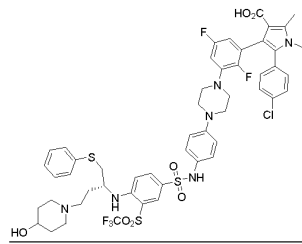


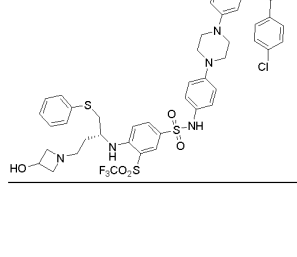
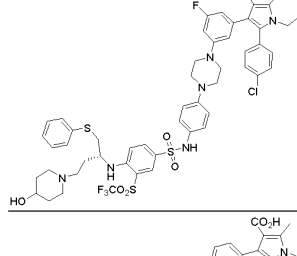
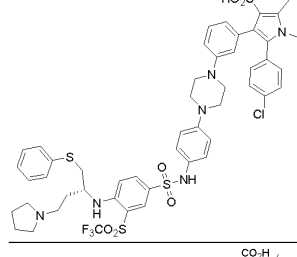
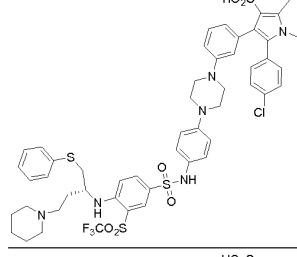
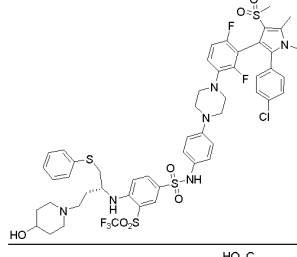
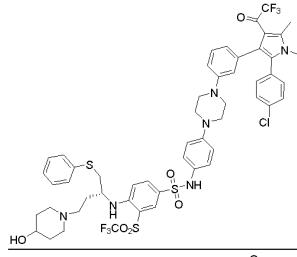
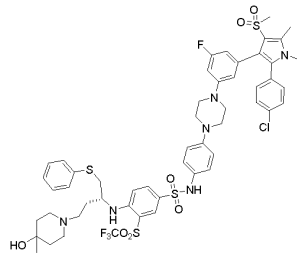


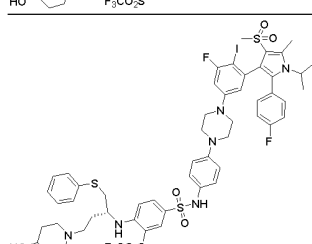
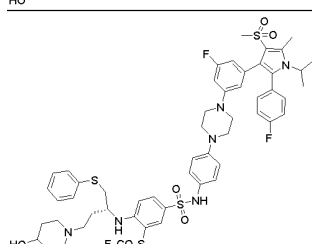
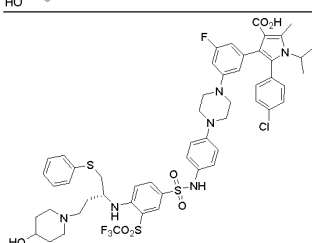
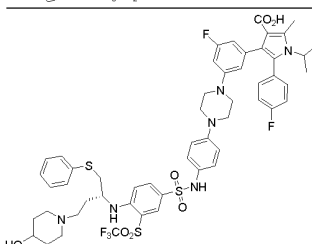
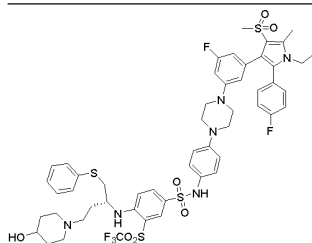
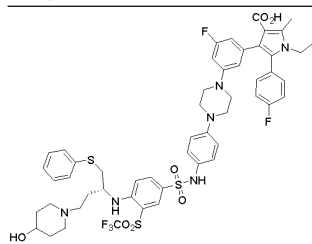
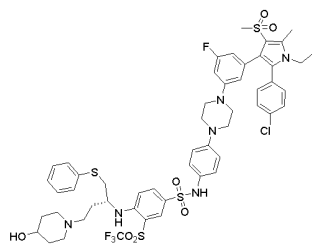


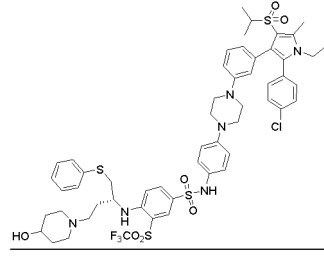
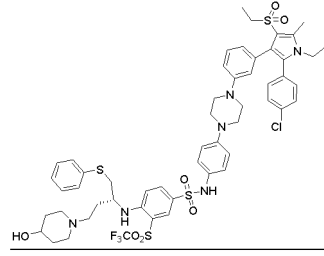
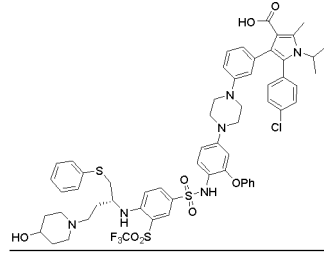
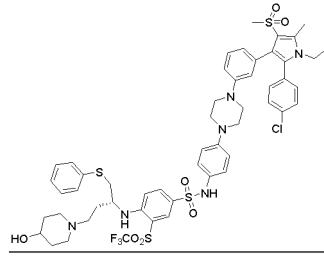
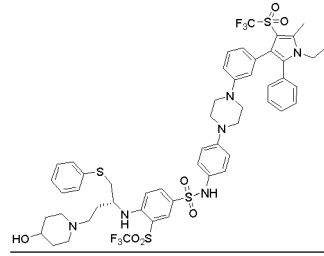
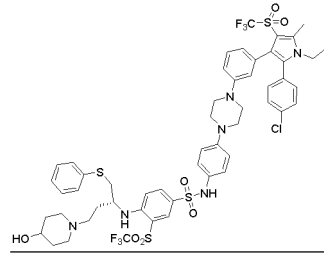
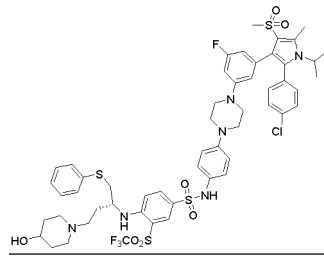


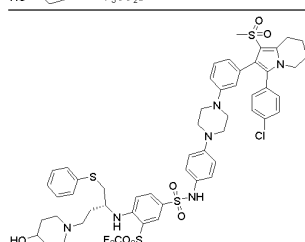
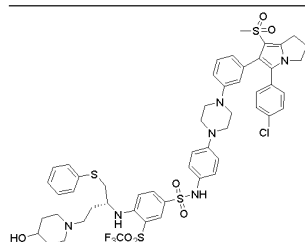
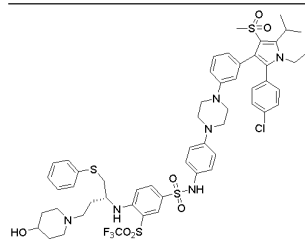
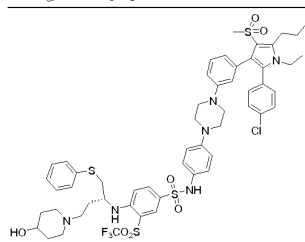
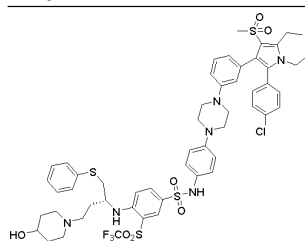
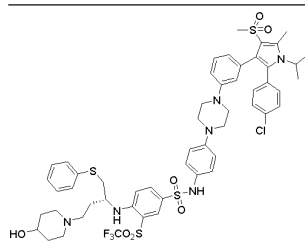
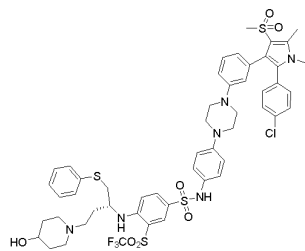


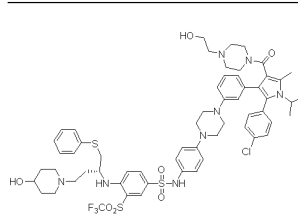
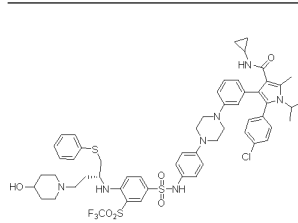
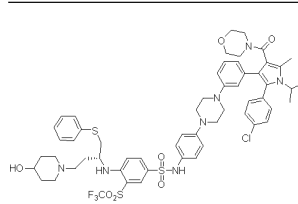
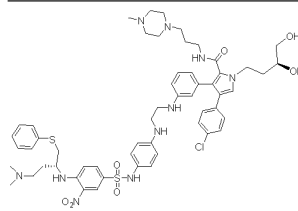
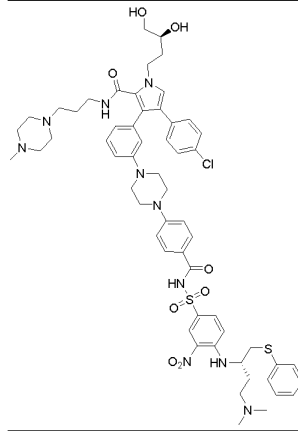
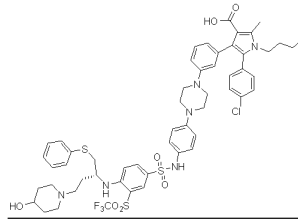
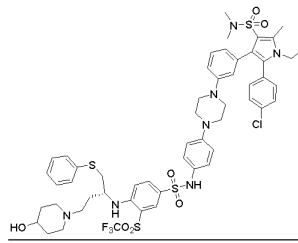


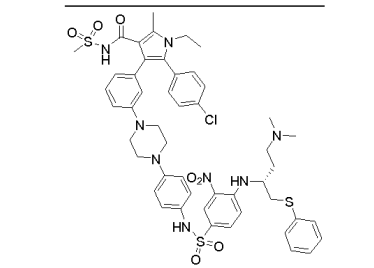
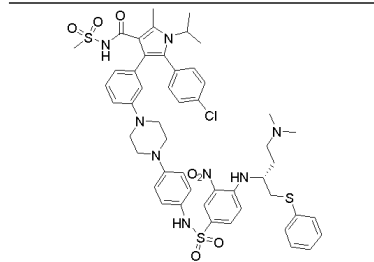
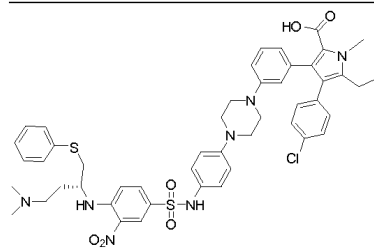
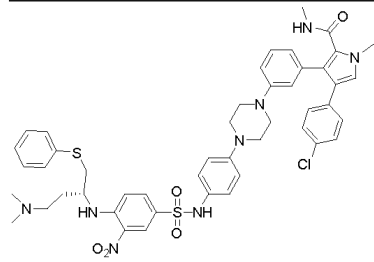
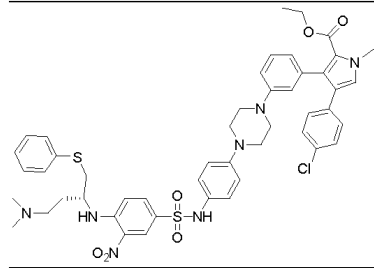
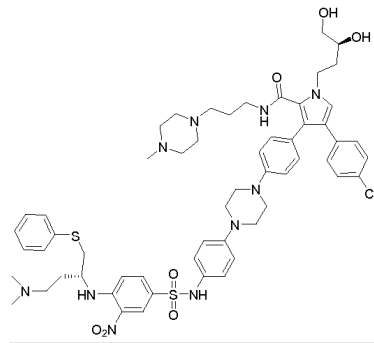




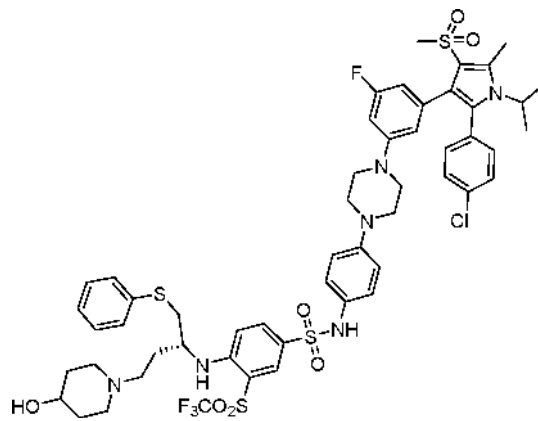








10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una estructura



11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

12. El compuesto de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad en la que la inhibición de Bcl-2 o Bcl-xL proporciona un beneficio opcionalmente junto con un segundo agente terapéutico.

10

13. El compuesto de la reivindicación 12 en el que la enfermedad es un cáncer y el segundo agente terapéutico es uno o más de un agente quimioterápico y radiación.