

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 699 205**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/14</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/44</b>	(2007.01)
<b>A61K 9/16</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/496</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/22</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/5377</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/26</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/32</b>	(2006.01)		
<b>A61K 9/48</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/12</b>	(2006.01)		
<b>A61K 47/34</b>	(2007.01)		
<b>A61K 47/38</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2011 PCT/US2011/058024**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012 WO12058392**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2011 E 11782300 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2632436**

54 Título: **Dispersiones sólidas que contienen un agente que induce la apoptosis**

30 Prioridad:

**29.10.2010 US 408517 P**

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

**07.02.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**CATRON, NATHANIEL D.;  
LINDLEY, DAVID J.;  
MILLER, JONATHAN;  
SCHMITT, ERIC A. y  
TONG, PING**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 699 205 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**

Dispersiones sólidas que contienen un agente que induce la apoptosis

**REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional con nº de serie 61/408.517, presentada el 29 de octubre de 2010.

También se hace referencia cruzada, sin reivindicar el beneficio de prioridad o una admisión como estado de la técnica, al siguiente documento de solicitud de EE.UU. en trámite, que contiene materia relacionada con la presente solicitud: nº de serie 12/787.682 (US 2010/0305122) titulado "Apoptosis-inducing agents for the treatment of cancer and immune and autoimmune diseases".

**10 CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a dispersiones sólidas que comprenden un agente inductor de la apoptosis, a formas de dosificación farmacéuticas que comprenden tales dispersiones, a procedimientos para preparar tales dispersiones y a formas de dosificación y a tales dispersiones sólidas para el uso en métodos para tratar enfermedades caracterizadas por una expresión en exceso de proteínas de la familia Bcl-2 antiapoptóticas.

**15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

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

20 Evitar la apoptosis es una característica del cáncer (Hanahan y Weinberg (2000) Cell 100:57-70). Las células cancerosas deben superar un continuo bombardeo debido a estreses celulares, tales como daño del ADN, activación de oncogenes, progresión aberrante del ciclo celular y microambientes severos que harían que las células normales se sometieran a una apoptosis. Uno de los medios principales por los cuales las células cancerosas evitan la apoptosis es mediante una regulación en exceso de las proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2.

25 Un tipo particular de enfermedad neoplásica para la que se necesitan terapias mejoradas es el linfoma de no Hodgkin (NHL). El NHL es el sexto tipo más frecuente de cáncer nuevo en los EE.UU. y se presenta principalmente en pacientes de 60-70 años de edad. El NHL no es una sola enfermedad, sino una familia de enfermedades relacionadas, que se clasifican en función de varias características, incluyendo atributos clínicos e histología.

30 Un método de clasificación sitúa los diferentes subtipos histológicos en dos categorías principales en base a la historia natural de la enfermedad, es decir, si la enfermedad es indolente o agresiva. En general, los subtipos indolentes crecen lentamente y son generalmente incurables, mientras que los subtipos agresivos crecen rápidamente y son potencialmente curables. Los linfomas foliculares son el subtipo indolente más común, y los linfomas de células grandes difusos constituyen el subtipo agresivo más común. La oncoproteína Bcl-2 se ha descrito originalmente en el linfoma de linfocitos B de no Hodgkin.

35 El tratamiento del linfoma folicular consiste normalmente en una quimioterapia basada biológicamente o de combinación. La terapia de combinación con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) se utiliza rutinariamente, como la terapia de combinación con rituximab, ciclofosfamida, vincristina y prednisona (RCVP). También se utiliza la terapia de un solo agente con rituximab (orientación hacia la diana CD20, una fosfoproteína expresada de manera uniforme sobre la superficie de los linfocitos B) o fludarabina. La adición de rituximab a regímenes de quimioterapia puede proporcionar una tasa de respuesta mejorada y una mayor supervivencia exenta de progresión.

40 Los agentes para radioinmunoterapia, quimioterapia de alta dosis y trasplantes de células madre pueden utilizarse para tratar el NHL refractario o recidivado. Actualmente, no existe un régimen de tratamiento aprobado que produzca una curación, y las directrices actuales recomiendan que los pacientes sean tratados en el contexto de un ensayo clínico, incluso en un entorno de primera línea.

45 El tratamiento de primera línea de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes agresivo, consiste normalmente en rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) o dosis ajustadas de etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab (DA-EPOCH-R).

50 La mayoría de los linfomas responden inicialmente a una cualquiera de esas terapias, pero los tumores normalmente son recurrentes y eventualmente se vuelven refractarios. A medida que se incrementa el número de regímenes que reciben los pacientes, más resistente a la quimioterapia se vuelve la enfermedad. La respuesta promedio a una terapia de primera línea es de aproximadamente 75%, 60% a la de segunda línea, 50% a la de tercera línea, y aproximadamente 35-40% a la terapia de cuarta línea. Las tasas de respuesta que se aproximan al 20% con un solo agente en un entorno de recaída múltiple, se consideran positivas y justifican un estudio adicional.

Otras enfermedades neoplásicas para la que son necesarias terapias mejoradas incluyen leucemias tales como la leucemia linfocítica crónica (como NHL, un linfoma de linfocitos B) y leucemia linfocítica aguda.

5 La leucemia linfocítica crónica (LLC) es el tipo más común de leucemia. La LLC es principalmente una enfermedad de adultos, más del 75% de las personas con un diagnóstico reciente son mayores de 50 años, pero en raras ocasiones también se encuentra en los niños. Las quimioterapias de combinación son el tratamiento prevalente, por ejemplo, fludarabina con ciclofosfamida y/o rituximab o combinaciones más complejas tales como CHOP o R-CHOP.

10 La leucemia linfocítica aguda, también conocida como leucemia linfoblástica aguda (ALL), es principalmente una enfermedad de la infancia, antes con una supervivencia de esencialmente cero pero ahora con una supervivencia de hasta el 75% debido a quimioterapias de combinación similares a las mencionadas anteriormente. Siguen siendo necesarias nuevas terapias para proporcionar una mejora adicional en las tasas de supervivencia.

15 Los agentes quimioterapéuticos actuales provocan su respuesta antitumoral mediante la inducción de apoptosis a través de una variedad de mecanismos. Sin embargo, muchos tumores en última instancia, se vuelven resistentes a estos agentes. Bcl-2 y Bcl-X<sub>L</sub> han mostrado que confieren resistencia a la quimioterapia en ensayos de supervivencia a corto plazo *in vitro* y, más recientemente, *in vivo*. Esto sugiere que si se pueden desarrollar terapias mejoradas dirigidas a la supresión de la función de Bcl-2 y Bcl-X<sub>L</sub>, una resistencia a la quimioterapia de este tipo se podría superar con éxito.

20 La implicación de las proteínas Bcl-2 en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, CLL, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, malignidades linfoides con origen en linfocitos T o linfocitos B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de bazo y similares, se describe en los documentos de publicación de Patente Internacional n° WO 2005/024636 y WO 2005/049593.

25 Se describe una implicación de las proteínas Bcl-2 en enfermedades inmunes y autoinmunes, por ejemplo, por Puck & Zhu (2003) Current Allergy and Asthma Reports 3:378-384; Shimazaki et al. (2000) British Journal of Haematology 110(3):584-590; Rengan et al. (2000) Blood 95(4):1283-1292; y Holzelova et al. (2004) New England Journal of Medicine 351(14):1409-1418. La implicación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo de trasplantes de médula ósea se describe en el documento de Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos n° US 2008/0182845.

30 Se conocen compuestos que ocupan un sitio de unión en las proteínas Bcl-2. Para ser terapéuticamente útiles mediante una administración oral, tales compuestos tienen deseablemente una afinidad de unión elevada, que presenta por ejemplo  $K_i < 1$  nM, preferiblemente  $< 0,1$  nM, más preferiblemente  $< 0,01$  nM, a proteínas de la familia Bcl-2, específicamente Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub> y Bcl-w. Además, es deseable que se puedan formular de una manera que proporcione una exposición sistémica elevada después de una administración oral. Una medición típica de la exposición sistémica después de una administración oral de un compuesto, es el área bajo la curva (AUC) que se obtiene por la representación gráfica de la concentración plasmática del compuesto frente al tiempo desde la administración oral.

35 Cuando la solubilidad acuosa de compuestos que se unen a Bcl-2 es muy baja, el formulador se enfrenta a un reto importante para asegurar una biodisponibilidad oral aceptable, que es fuertemente dependiente de la solubilidad en el medio acuoso del tracto gastrointestinal. Esto es cierto incluso cuando la afinidad de unión es muy alta. El reto es aún mayor cuando se considera la necesidad de proporcionar una carga de fármaco adecuada en la formulación, de manera que una dosis terapéuticamente eficaz se pueda administrar en un volumen aceptablemente pequeño de producto formulado.

40 Las formas de dosificación líquidas (incluyendo los líquidos encapsulados) pueden ser útiles para algunos fármacos de baja solubilidad acuosa, siempre que se pueda encontrar un sistema de disolvente farmacéuticamente aceptable (por lo general basado en lípidos) que proporcione una carga de fármaco adecuada sin plantear problemas de solubilidad o de estabilidad en almacenamiento. Otros enfoques que se han propuesto para tales fármacos incluyen dispersiones sólidas, las cuales aportan sus propios retos.

45 Por una variedad de razones, tales como la aceptación del paciente y el sabor desagradable, una forma de dosificación sólida se prefiere preferentemente frente a una forma de dosificación líquida. En la mayoría de los casos, sin embargo, las formas de dosificación sólidas orales de un fármaco proporcionan una biodisponibilidad menor que las soluciones orales del fármaco.

50 En la técnica se han propuesto diversas soluciones para el reto de la baja biodisponibilidad oral. Por ejemplo, Sharma y Joshi (2007) Asian Journal of Pharmaceutics 1 (1): 9-19 describen diversas estrategias para mejorar la solubilidad en la preparación de dispersiones sólidas. Un método de evaporación de disolvente para preparar dispersiones sólidas se describe en la misma, mencionando como ejemplo una dispersión sólida de etoricoxib, preparada mediante un procedimiento que incluye la disolución de polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP o povidona) y el ingrediente activo en 2-propanol.

55 Los fármacos inductores de la apoptosis que se dirigen a proteínas de la familia Bcl-2, tales como Bcl-2 y Bcl-X<sub>L</sub> se administran mejor de acuerdo con un régimen que proporciona una reposición continua, por ejemplo, diaria de la

concentración en plasma, para mantener la concentración en un intervalo terapéuticamente eficaz. Esto se puede lograr mediante una administración diaria parenteral, por ejemplo, intravenosa (i.v.) o intraperitoneal (i.p.). Sin embargo, la administración parenteral diaria frecuentemente no es práctica en un entorno clínico, en particular para pacientes externos. Para mejorar la utilidad clínica de un agente inductor de la apoptosis, por ejemplo, tal como un agente quimioterapéutico en pacientes con cáncer, una forma de dosificación sólida con biodisponibilidad oral aceptable sería altamente deseable. Tal forma de dosificación y un régimen para su administración oral, representarían un avance importante en el tratamiento de muchos tipos de cáncer, incluyendo NHL, CLL y ALL, y permitiría más fácilmente las terapias de combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

El documento de publicación de Estados Unidos nº 2010/160322 describe compuestos que inhiben la actividad de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, métodos de preparación de tales compuestos, composiciones que comprenden tales compuestos y métodos de tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa una proteína antiapoptótica.

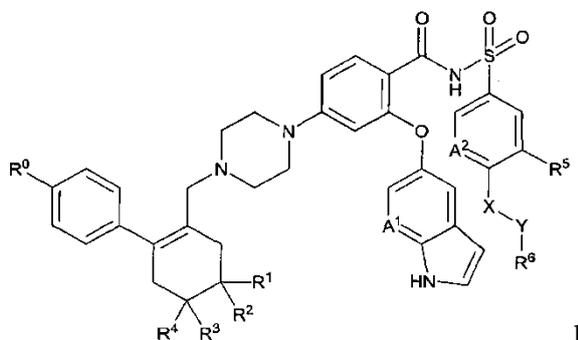
El documento de publicación de Estados Unidos nº 2010/152183 describe compuestos que inhiben la actividad de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, métodos de preparación de tales compuestos, composiciones que comprenden tales compuestos y métodos de tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa una proteína antiapoptótica.

El documento de publicación de Estados Unidos nº 2010/184750 describe compuestos que inhiben la actividad de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, métodos de preparación de tales compuestos, composiciones que comprenden tales compuestos y métodos de tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresa una proteína antiapoptótica.

Leuner et al., Eur. J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics, vol. 50, nº 1, pp. 47-60 describen métodos y composiciones para la preparación de dispersiones sólidas que comprenden ingredientes farmacéuticos activos.

## COMPENDIO DE LA INVENCION

El alcance de la invención y diversas realizaciones de la invención se definen en las reivindicaciones adjuntas. En consecuencia, se proporciona ahora una dispersión sólida que comprende, en forma esencialmente no cristalina, por ejemplo en forma amorfa, de modo que no se observa más de aproximadamente 5% de cristalinidad mediante un análisis de difracción de rayos X, un compuesto de Fórmula I:



I

en donde:

R<sup>0</sup> es halo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H o son independientemente metilo o metoxi;

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente metilo o metoxi si R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H o son H si R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente metilo o metoxi;

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son cada uno independientemente CH o N;

R<sup>5</sup> es alquilo o haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo o haloalquil(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo, halo, nitro o ciano;

X es -O- o -NH-;

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en donde n es 0, 1, 2 o 3; y

R<sup>6</sup> es un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 7 miembros como se define en este documento, o es NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

en donde, si R<sup>6</sup> es NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente H o grupos R<sup>9</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, siendo no más de uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> H, en donde cada R<sup>9</sup> es independientemente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7

miembros, opcionalmente sustituido con no más de dos grupos  $Z^1$  como se define a continuación,

y cada m es independientemente 0 o 1; y

en donde, si  $R^6$  es un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido, los sustituyentes en el mismo no son más de dos grupos  $Z^1$  y/o no más de un grupo  $Z^2$ , en donde los grupos  $Z^1$  se seleccionan independientemente a partir de (a) alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alquil( $C_{1-4}$ )tio, alquil( $C_{1-4}$ )amino, alquil( $C_{1-4}$ )sulfonilo, alquil( $C_{1-4}$ )sulfonilamino, alquil( $C_{1-4}$ )carbonilo, alquil( $C_{1-4}$ )carbonilamino y alquil( $C_{1-4}$ )carboxi, cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente a partir de grupos halo, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , amino, alquil( $C_{1-4}$ )amino, di-(alquil  $C_{1-4}$ )amino y ciano, (b) halo, (e) hidroxilo, (f) amino y (g) oxo, y en donde  $Z^2$  es (i) un anillo carbocíclico o heterocíclico adicional de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con no más de dos grupos  $Z^1$  como se ha definido anteriormente o (ii)  $NR^7R^8$  en donde  $R^7$  y  $R^8$  son como se han definido anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto. El compuesto o una sal del mismo se dispersa en una matriz sólida que comprende (a) un vehículo polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable y (b) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

Se proporciona además una forma de dosificación sólida administrable por vía oral que comprende una dispersión sólida de ese tipo, opcionalmente junto con uno o varios excipientes adicionales.

Todavía se proporciona además un procedimiento para preparar una dispersión sólida como se ha descrito anteriormente. Este procedimiento comprende:

(a) disolver (i) un ingrediente farmacéutico activo (API) que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, (ii) un vehículo polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable y (iii) un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable en un disolvente adecuado; y

(b) eliminar el disolvente para proporcionar una matriz sólida que comprende el vehículo polimérico y el agente tensioactivo y que tiene el compuesto o una sal del mismo disperso en una forma esencialmente no cristalina en la misma.

El compuesto presente en la dispersión sólida terminada puede estar en la misma forma química (por ejemplo, un compuesto original o una sal) como en el API utilizado para prepararlo. Alternativamente, en algunas realizaciones el procedimiento puede comprender una o varias etapas adicionales en las que el API se convierte a partir del compuesto original en una sal o viceversa. De acuerdo con una realización de este tipo, el procedimiento comprende, además, antes de eliminar el disolvente, añadir una base para la conversión del API en una forma salina en su compuesto original correspondiente, y opcionalmente extraer un subproducto de dicha conversión (por ejemplo, un subproducto salino) de la mezcla resultante. De acuerdo con otra realización de este tipo, el procedimiento comprende además, antes de eliminar el disolvente, la adición de un ácido para la conversión del API en una forma de compuesto original, en una sal, por ejemplo, una sal de adición de ácido.

Todavía se proporciona además una dispersión sólida preparada mediante el proceso descrito anteriormente.

Todavía se proporciona además la dispersión sólida de la invención para uso en un método para tratar una enfermedad neoplásica, inmune o autoinmune, que comprende administrar oralmente a un sujeto que tiene la enfermedad una cantidad terapéuticamente eficaz de una dispersión sólida, como se ha descrito anteriormente o una o varias formas de dosificación sólidas que comprenden una dispersión de este tipo. Ejemplos de enfermedades neoplásicas incluyen cánceres. Un tipo de cáncer ilustrativo específico que se puede tratar de acuerdo con el presente método es el linfoma de no Hodgkin (NHL). Otro tipo de cáncer ilustrativo específico que se puede tratar de acuerdo con el presente método es la leucemia linfocítica crónica (CLL). Incluso otro tipo de cáncer ilustrativo específico que se puede tratar de acuerdo con el presente método es la leucemia linfocítica aguda (ALL), por ejemplo, en un paciente pediátrico.

Las realizaciones adicionales de la invención, incluyendo los aspectos más particulares de los proporcionados anteriormente, se pueden encontrar o serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

Los intentos para formular un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo como una forma de dosificación administrable por vía oral, se han visto frustrados por el número muy limitado de sistemas de disolvente líquido farmacéuticamente aceptable que proporcionan una solubilidad aceptable del compuesto o la sal, y por una tendencia con todos esos sistemas de disolventes analizados a la precipitación de sólidos insolubles durante el almacenamiento. Ahora se ha encontrado que un enfoque más exitoso es formular el compuesto o la sal como una dispersión sólida. Detalles de ese enfoque, mediante el cual se puede obtener una combinación de carga de fármaco satisfactoria, una estabilidad aceptable y una biodisponibilidad adecuada, con una clase muy poco prometedora de ingrediente activo, se dan a conocer en el presente documento.

Una dispersión sólida de acuerdo con la presente descripción comprende un ingrediente activo en una forma esen-

cialmente no cristalina o amorfa, que es generalmente más soluble que la forma cristalina. La expresión "dispersión sólida" en el presente documento, abarca sistemas que tienen partículas pequeñas en estado sólido (por ejemplo, esencialmente partículas no cristalinas o amorfas) de una fase dispersa en otra fase en estado sólido. Más particularmente, las presentes dispersiones sólidas comprenden partículas de uno o varios ingredientes activos dispersas en un vehículo inerte o una matriz en estado sólido, y se pueden preparar por medio de métodos de fusión o con disolvente o por una combinación de métodos de fusión o con disolvente. Según la presente invención, un método con disolvente tal y como se describe en el presente documento, está particularmente favorecido.

Una "forma amorfa" se refiere a una partícula sin una estructura definida, es decir, que carece de estructura cristalina.

La expresión "esencialmente no cristalina" en el presente documento significa que no se observa más de aproximadamente el 5%, por ejemplo, no más de aproximadamente el 2% o no más de aproximadamente el 1% de cristalinidad mediante un análisis de difracción de rayos X. En una realización particular, no se observa una cristalinidad detectable mediante uno o ambos de análisis de difracción de rayos X o microscopía de polarización. En este sentido, se debe indicar que cuando no se observa una cristalinidad detectable, la dispersión sólida a la que se hace referencia en el presente documento, se puede describir adicional o alternativamente como una solución sólida.

#### A. Compuesto activo

Los compuestos de Fórmula I, incluyendo sales de los mismos, útiles en este documento, tienen normalmente una solubilidad muy baja en agua, siendo clasificados como esencialmente insolubles, es decir, que tienen una solubilidad de menos de aproximadamente 10 µg/ml. Ejemplos de tales ingredientes activos son, por ejemplo, sustancias de fármacos de la clase IV según el Biopharmaceutics Classification System (BCS), que se caracterizan por una baja solubilidad y una baja permeabilidad (véase, "Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for immediate-release solid oral dosage forms based on a biopharmaceutics classification system", U.S. Department of Health y Human Services, Food y Drug Administration, Center for Drug Evaluation y Research (CDER), agosto 2000). Se reconocerá que la solubilidad acuosa de muchos compuestos es dependiente del pH; en el caso de tales compuestos, la solubilidad de interés en el presente documento está a un pH fisiológicamente relevante, por ejemplo, un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 8. Por lo tanto, en diversas realizaciones, el fármaco tiene una solubilidad en agua, al menos en un punto en un intervalo de pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 8, de menos de aproximadamente 10 µg/ml, en algunos casos menos de aproximadamente 1 µg/ml o incluso menos de aproximadamente 0,1 µg/ml. Ilustrativamente, un compuesto particular útil en este documento tiene una solubilidad en agua a pH 4 de <0,004 µg/ml.

Las dispersiones sólidas de la presente invención comprenden como ingrediente activo un compuesto de Fórmula I como se ha definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto. Opcionalmente pueden comprender además un segundo ingrediente activo, por ejemplo, un agente terapéutico útil en una terapia de combinación con el compuesto de Fórmula I como se indica a continuación.

En una realización, el compuesto tiene la Fórmula I en la que R<sup>0</sup> es cloro.

En una realización adicional, el compuesto tiene la Fórmula I en la que R<sup>1</sup> es metilo o metoxi, R<sup>2</sup> es metilo, y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno H.

En una realización todavía adicional, el compuesto tiene la Fórmula I en la que R<sup>5</sup> es trifluorometilo, trifluorometilsulfonilo, cloro, bromo o nitro. En una realización más particular, si A<sup>2</sup> es -CH- entonces R<sup>5</sup> es nitro; y si A<sup>2</sup> es -N- entonces R<sup>5</sup> es bromo.

En una realización más particular, el compuesto tiene la Fórmula I en la que (a) R<sup>0</sup> es cloro, (b) R<sup>1</sup> es metilo o metoxi, R<sup>2</sup> es metilo, y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno H, y (c) R<sup>5</sup> es trifluorometilo, trifluorometilsulfonilo, cloro, bromo o nitro.

Los compuestos útiles en la presente memoria pueden variar considerablemente en el sustituyente -XY-R<sup>6</sup>, más particularmente el grupo R<sup>6</sup> de la Fórmula I. En la mayoría de las realizaciones, R<sup>6</sup> es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

El término "carbocíclico" en el presente documento abarca estructuras de anillo saturadas y parcial y totalmente insaturadas que tienen de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo, incluyendo estructuras bicíclicas. En una realización, R<sup>6</sup> es un anillo carbocíclico saturado (es decir, cicloalquilo), por ejemplo, pero no limitado a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, en cada caso sustituido opcionalmente como se describe más completamente a continuación.

El término "heterocíclico" en el presente documento abarca estructuras de anillo saturadas y parcial y totalmente insaturadas que tienen de 4 a 7 átomos de anillo, uno o varios de los cuales son heteroátomos seleccionados independientemente a partir de N, O y S. Normalmente, el anillo heterocíclico tiene no más de dos heteroátomos de ese tipo. En una realización, R<sup>6</sup> es un anillo heterocíclico saturado, por ejemplo, pero no limitado a azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidino, imazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiofanilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, morfolino o tetrahidropirano, en cada

caso opcionalmente sustituido como se describe más completamente a continuación.

En los casos en que  $R^6$  es un anillo carbocíclico o heterocíclico, por ejemplo, un anillo saturado como se acaba de describir, puede no estar sustituido o estar sustituido hasta en tres posiciones en el anillo. Los sustituyentes, si están presentes, comprenden no más de dos grupos  $Z^1$  y/o no más de un grupo  $Z^2$ .

5 Los grupos  $Z^1$  se seleccionan independientemente a partir de (a) alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$ , alqui( $C_{1-4}$ )tio, alqui( $C_{1-4}$ )amino, alqui( $C_{1-4}$ )sulfonilo, alqui( $C_{1-4}$ )sulfonilamino, alqui( $C_{1-4}$ )carbonilo, alqui( $C_{1-4}$ )carbonilamino y alqui( $C_{1-4}$ )carboxi, cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente a partir de grupos halo, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-4}$ , amino, alqui( $C_{1-4}$ )amino, dialqui( $C_{1-4}$ )amino y ciano, (b) halo, (e) hidroxilo, (f) amino y (g) oxo. Ejemplos ilustrativos de tales grupos  $Z^1$  incluyen sin limitación metilo, cianometilo, metoxi, fluoro, hidroxilo, amino y metilsulfonilo.

10 El grupo  $Z^2$ , si está presente, es un anillo carbocíclico o heterocíclico adicional de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con no más de dos de grupos  $Z^1$  como se ha descrito anteriormente. El anillo  $Z^2$ , si está presente, normalmente, pero no necesariamente está saturado, y en la mayoría de los casos no está sustituido adicionalmente. En una realización,  $Z^2$  es un anillo carbocíclico saturado, por ejemplo, pero no limitado a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En otra realización,  $Z^2$  es un anillo heterocíclico saturado, por ejemplo, pero no limitado a, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imazolidínilo, pirazolidínilo, tetrahidrofurano, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiofanilo, tiazolidínilo, isotiazolidínilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, morfolínilo o tetrahidrotiopianilo.

15 En algunas realizaciones,  $R^6$  es un grupo  $NR^7R^8$ , en donde  $R^7$  y  $R^8$  son cada uno independientemente H o grupos  $R^9-(CH_2)_m$ , siendo no más de uno de  $R^7$  y  $R^8$  H, en donde cada  $R^9$  es independientemente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con no más de dos grupos  $Z^1$  como se han definido anteriormente, y cada m es independientemente 0 o 1. Cada uno de los anillos  $R^9$  normalmente, pero no necesariamente está saturado, y en la mayoría de los casos no está sustituido. Anillos carbocíclicos ilustrativos en  $R^7$  y/o  $R^8$  incluyen, sin limitación ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Anillos heterocíclicos ilustrativos en  $R^7$  y/o  $R^8$  incluyen, sin limitación azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imazolidínilo, pirazolidínilo, tetrahidrofurano, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiofanilo, tiazolidínilo, isotiazolidínilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, morfolínilo o tetrahidrotiopianilo.

20 En realizaciones particulares,  $R^6$  se selecciona del grupo que consiste en 4-metoxiciclohexilo, *cis*-4-hidroxilo-4-metilciclohexilo, *trans*-4-hidroxilo-4-metilciclohexilo, 4-morfolin-4-ilciclohexilo, (3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-ilo, (3R)-1-tetrahidro-2H-pirano-4-ilpirrolidin-3-ilo, tetrahidro-2H-pirano-4-ilo, (3S)-tetrahidro-2H-pirano-3-ilo, 4-metoxitetrahidro-2H-pirano-4-ilo, 4-fluortetrahidro-2H-pirano-4-ilo, 4-aminotetrahidro-2H-pirano-4-ilo, 1-(cianometil)piperidin-4-ilo, 4-fluoro-1-oxetan-3-ilpiperidin-4-ilo, 1-tetrahidro-2H-pirano-4-ilpiperidin-4-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 4-metilmorfolin-2-ilo y ciclopropil(oxetan-3-il) amino.

25 Los compuestos de Fórmula I pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S; tales compuestos pueden estar presentes como racematos o en un exceso de una configuración sobre la otra, por ejemplo, en una relación enantiomérica de al menos aproximadamente 85:15. El compuesto puede ser sustancialmente enantioméricamente puro, por ejemplo, que tiene una relación enantiomérica de al menos aproximadamente 95:5 o en algunos casos al menos aproximadamente 98:2 o al menos aproximadamente 99:1.

30 Los compuestos de Fórmula I pueden contener alternativa o adicionalmente dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración Z o E, el término "Z" que indica una configuración en la que los sustituyentes más grandes están en el mismo lado de un doble enlace de ese tipo y el término "E" indica una configuración en la que los sustituyentes más grandes están en lados opuestos del doble enlace. El compuesto puede estar presente, alternativamente, como una mezcla de isómeros Z y E.

35 Los compuestos de Fórmula I pueden existir alternativa o adicionalmente como tautómeros o mezclas en equilibrio de los mismos, en donde un protón se desplaza de un átomo a otro. Los ejemplos de tautómeros incluyen ilustrativamente ceto-enol, fenol-ceto, oxima-nitroso, nitro-aci, imina-enamina y similares.

40 En una realización, el API presente en la dispersión sólida se selecciona a partir de compuestos identificados específicamente en el documento de solicitud de EE.UU. mencionado anteriormente con nº Serie 12/787.682 (US 2010/0305122) en los Ejemplos 1 a 378 del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables de tales compuestos, pero solo en la medida en que tales Ejemplos están incluidos individualmente en la presente Fórmula I. Los compuestos 1-378 de esos Ejemplos, y los procedimientos ilustrativos para su síntesis, se reproducen a continuación.

45 La descripción de la síntesis de compuestos representativos es la siguiente. Otros compuestos de Fórmula I se pueden preparar por métodos sustancialmente análogos, como será evidente para un experto en la técnica. Los compuestos ejemplificados se han nombrado usando ACD/ChemSketch versión 5.06 (5 junio de 2001, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario), ACD/ChemSketch versión 12.01 (13 de mayo de 2009), Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario) o ChemDraw® ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA). Los productos intermedios se nombran usando ChemDraw® ver. 9.0.5 (CambridgeSoft, Cambridge, MA).

De los siguientes Compuestos 1-378, los Compuestos 1, 2, 7, 8, 16, 20, 26, 27, 38, 46, 54, 58, 59, 62, 68, 70-74, 79, 82, 93, 146, 155, 250, 263-268, 271-273, 292, 296, 310, 313, 321, 324, 325, 328, 330, 341, 345, 353, 360, 367, 368, 370 y 373 no están incluidos en la Fórmula I de la invención.

#### Compuesto 1

- 5 **4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 1A

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

- 10 Se agitaron durante 24 horas 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído (4,1 g), piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (4,23 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (5,61 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL). La reacción se inactivó con metanol y se vertió en éter. La solución se lavó con agua y salmuera, se concentró y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexanos al 2-25%.

Compuesto 1B

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

- 15 El Compuesto 1A (3, g) y trietilsilano (1 mL) se agitaron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL) y ácido trifluoroacético (30 mL) durante 2 horas y la reacción se concentró y a continuación se recogió en éter y se concentró de nuevo. La sustancia se recogió en diclorometano (200 mL) y una solución de NaHCO<sub>3</sub> (100 mL) y se repartió. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se condensó para proporcionar el compuesto del título.

Compuesto 1C

- 20 4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)-2-fluorobenzoato de terc-butilo

El 4-bromo-2-fluorobenzoato de terc-butilo (14,0 g), el Compuesto 1B (16,05 g), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)) (1,40 g), 2-(di-terc-butilfosfino)bifenilo (1,82 g) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (16,2 g) se agitaron en 1,2-dimetoxietano (300 mL) a 80°C durante 24 horas. La reacción se enfrió y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 1-20%/hexanos.

- 25 Compuesto 1D

2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de terc-butilo

- 30 El 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ol (167 mg), el Compuesto 1C (5 mg) y CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (508 mg) se agitaron en dimetilsulfóxido (5 mL) a 130°C durante 24 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó tres veces con agua y salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 25%/hexanos.

Compuesto 1E

Ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

- 35 El Compuesto 1D (200 mg) y trietilsilano (1 mL) se agitaron en diclorometano (15 mL) y ácido trifluoroacético (15 mL) durante 1 hora. La mezcla se concentró, se recogió en acetato de etilo, se lavó dos veces con NaH<sub>2</sub>P<sub>4</sub> y salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

Compuesto 1F

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

- 40 La 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (2,18 g), 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina (1,14 g) y trietilamina (1 g) se agitaron en tetrahidrofurano (30 mL) durante 24 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución de NaH<sub>2</sub>P<sub>4</sub> y salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto se trituró en acetato de etilo.

Compuesto 1G

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

- 45 El Compuesto 1E (115 mg), el Compuesto 1F (67 mg), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodlimida (82 mg) y 4-dimetilaminopiridina (26 mg) se agitaron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) durante 24 horas. La reacción se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con metanol al 0-5%/acetato de etilo. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) 11,48 (brs, 1H), 8,34 (br s, 1H), 8,31 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,35 (m, 2H),

7,21 (dd, 1H), 6,76 (m, 4H), 6,28 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,80 (m, 4H), 2,40 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,25 (m, 4H), 0,87 (m, 2H).

### Compuesto 2

#### 5 4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Compuesto 2A

4-(3-morfolinopropilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este Compuesto se preparó sustituyendo por 3-(N-morfolinil)-propilamina la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

#### 10 Compuesto 2B

4-{4-[(4'-cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15 Este Compuesto se preparó sustituyendo por el Compuesto 2A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (brs, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (m, 4H), 7,33 (m, 2H), 7,23 (dd, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,85 (m, 2H), 6,32 (d, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 3,05 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,77 (m, 2H).

### Compuesto 3

#### 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

#### 20 Compuesto 3A

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

25 A una suspensión de NaH lavado con hexano (17 g) en diclorometano (700 mL) se le añadió 5,5-dimetil-2-metoxycarbonilciclohexanona (38,5 g) gota a gota a 0°C. Después de agitar durante 3 minutos, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió anhídrido trifluoroacético (40 mL). La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el producto.

Compuesto 3B

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

30 El Compuesto 3A (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 mL) se calentaron a 70°C durante 24 horas. La mezcla se concentró. Se añadió éter (4x 200 mL) y la mezcla se filtró. La solución combinada con éter se concentró para proporcionar el producto.

Compuesto 3C

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

35 A una mezcla de LiBH<sub>4</sub> (13 g), el Compuesto 3B (53,8 g) y éter (400 mL), se le añadió metanol (25 mL) lentamente por medio de una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N enfriando con hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 100 mL). Los extractos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-3%/hexanos.

Compuesto 3D

#### 40 4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

45 Se añadió cloruro de mesilo (7,5 mL) por medio de una jeringa al Compuesto 3C (29,3 g) y triletilamina (30 mL) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 minuto. Se añadió N-t-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión se lavó con salmuera, se secó, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-20%/hexanos.

Compuesto 3E

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

5 El Compuesto 3D (1 g) se agitó en diclorometano (10 mL), ácido trifluoroacético (10 mL) y trietilsilano (1 mL) durante 1 hora. La mezcla se concentró, se recogió en una mezcla de diclorometano (100 mL) y una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL) y se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el producto.

## Compuesto 3F

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

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

## Compuesto 3G

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

15 A una mezcla del Compuesto 3F (24,3 g) en tetrahidrofurano (5 mL) a -78°C se le añadió BuLi 2,5 M (30,3 mL). Al cabo de 2 minutos, se añadió borato de trimetilo (11,5 ml) y se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente a lo largo de 1 hora. La reacción se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto bruto se recogió en tetrahidrofurano (200 mL) a 0°C y se añadió NaOH 1 M (69 mL), seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (8,43 mL) y la solución se agitó durante 1 hora. Se  
20 añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 g) y el pH se ajustó a 4-5 con HCl concentrado y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sólido, La solución se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-25%/hexanos.

## Compuesto 3H

## 25 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla del Compuesto 3G (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9,32 g) en diglima (40 mL) a 115°C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (600 mL) y se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2-50%/hexanos.

## 30 Compuesto 3I

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

35 Una mezcla del Compuesto 3H (1,55 g), el Compuesto 3E (2,42 g) y HK<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,42 g) en dimetilsulfóxido (20 mL) a 135°C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (400 mL) y se lavó con 3x NaOH 1 M y salmuera y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-50%/hexanos.

## Compuesto 3J

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

40 El Compuesto 3I (200 mg) en dioxano (10 mL) y NaOH 1 M (6 mL) a 50°C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se añadió a una solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se concentraron para proporcionar el producto puro.

## Compuesto 3K

## 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

45 El piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (45,00 g, 225 mmol) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (24,74 g, 247 mmol) se añadieron a una solución de diclorometano (1000 mL). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (61,90 g, 292 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se extrajo con hidróxido de sodio 1 M y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución se filtró y se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con metanol al 10% (en diclorometano) aumentando a metanol al 20% (en diclorometano).

## 50 Compuesto 3L

Diclorhidrato de 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-amina

Una solución del Compuesto 3K (52,57 g, 185 mmol) en diclorometano (900 mL) se trató con HCl acuoso 4 M (462 ml) y la solución se mezcló vigorosamente a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se eliminó a vacío para proporcionar un producto bruto en forma de la sal diclorhidrato, que se utilizó sin purificación adicional.

5 Compuesto 3M

3-nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)benzenosulfonamida

10 El Compuesto 3L (22,12 g, 86 mmol) se añadió a 1,4-dioxano (300 mL) y agua (43 mL). Se añadió trietilamina (43,6 mL, 31,6 g, 313 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que el Compuesto 3L se hubo disuelto completamente. Se añadió 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida y la mezcla se calentó a 90°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y los disolventes se eliminaron a vacío. Se añadió metanol al 10% (en diclorometano) y la solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una suspensión fina. El sólido se aisló por medio de filtración a vacío y se lavó con diclorometano para proporcionar un producto bruto.

Compuesto 3N

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

20 Este Compuesto se preparó sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 3M el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (br s, 1H), 8,53 (br s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,5 (m, 10H), 2,73 (m, 4H), 2,17 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 4**

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

Compuesto 4A

25 4-(1-metilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Este Compuesto se preparó sustituyendo por 4-amino-N-metilpiperidina la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Compuesto 1F.

Compuesto 4B

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

35 Este Compuesto se preparó sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 4A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,09 (m, 8H), 2,77 (m, 2H), 2,05-2,30 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,39 (t, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 5**

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

Compuesto 5A

40 3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)benzenosulfonamida

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

45 Compuesto 5B

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

A una suspensión de NaH lavado con hexano (17 g) en diclorometano (700 mL) se le añadió 5,5-dimetil-2-

metoxicarbonilciclohexanona (38,5 g) gota a gota a 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, la mezcla se enfrió a -78°C y se añadió anhídrido trifluoroacético (40 mL). La mezcla de reacción se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para proporcionar el producto.

5 Compuesto 5C

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

El Compuesto 5B (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 mL) se calentaron a 7°C durante 24 horas. La mezcla se concentró. Se añadió éter (4x 200 mL) y la mezcla se filtró. La solución combinada con éter se concentró para proporcionar el producto.

10 Compuesto 5D

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

A una mezcla de LiBH<sub>4</sub> (13 g), el Compuesto 5C (53,8 g) y éter (400 mL), se le añadió metanol (25 mL) lentamente por medio de una jeringa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N enfriando con hielo. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 x 100 mL). Los extractos se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 0-30%/hexanos.

Compuesto 5E

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

Se añadió cloruro de mesilo (7,5 mL) por medio de una jeringa al Compuesto 5D (29,3 g) y trietilamina (30 mL) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 minuto. Se añadió N-t-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión se lavó con salmuera, se secó, (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-20%/hexanos.

Compuesto 5F

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

El Compuesto 5E (200 mg) y trietilsilano (1 mL) se agitaron en diclorometano (15 mL) y ácido trifluoroacético (15 mL) durante 1 hora. La mezcla se concentró, se recogió en acetato de etilo, se lavó dos veces con NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró.

Compuesto 5G

30 5-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrol[2,3-b]piridina

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

Compuesto 5H

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

A una mezcla del Compuesto 5G (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 mL) a -78°C se le añadió BuLi 2,5 M (30,3 mL). Al cabo de 2 minutos, se añadió borato de trimetilo (11,5 mL) y se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente a lo largo de 1 hora. La reacción se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El producto bruto se recogió en tetrahidrofurano (2 mL) a 0°C y se añadió NaOH 1 M (69 mL), seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (8,43 mL) y la solución se agitó durante 1 hora. Se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 g) y el pH se ajustó a 4-5 con HCl concentrado y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sólido. La solución se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 5-25%/hexanos.

Compuesto 5I

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

Una mezcla del Compuesto 5H (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9,32 g) en diglima (40 mL) a

115°C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (600 mL) y se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2-50%/hexanos.

Compuesto 5J

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

10 Una mezcla del Compuesto 5I (1,55 g), el Compuesto 5F (2,42 g) y  $\text{HK}_2\text{PO}_4$  (1,42 g) en dimetilsulfóxido (20 mL) a 135°C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (004 mL) y se lavó con 3 x NaOH 1 M y salmuera y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-50%/hexanos.

Compuesto 5K

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

15 El Compuesto 5J (200 mg) en dioxano (10 mL) y NaOH 1 M (6 mL) a 50°C se agitaron durante 24 horas. La reacción se enfrió, se añadió a una solución de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se concentraron para proporcionar el producto puro.

Compuesto 5L

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

20 El Compuesto 5K (3,39 g), el Compuesto 5A (1,87 g), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (2,39 g) y 4-dimetilaminopiridina (1,09 g) se agitaron en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) durante 24 horas. La reacción se enfrió y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 25-100%/hexanos, a continuación metanol al 10%/acetato de etilo con ácido acético al 1%, para proporcionar el producto (1,62 g, 32%) en forma de un sólido de color blanco.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  11,65 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,30 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,61 (dd, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,24 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 6**

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

Compuesto 6A

30 4-(4-metilpiperazin-1-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

35 Un matraz de fondo redondo de 50 mL se cargó con 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (1 g, 4,23 mmol), diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina (1 g, 5,32 mmol) y  $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -tetrametiletano-1,2-diamina (3 mL, 20,01 mmol) en dioxano (10 mL). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 12 horas. Una vez transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, la sal se separó mediante filtración a través de un embudo Buchner y el disolvente se eliminó a vacío. El producto bruto se le añadió a una columna de gel de sílice (Analogix, SF65-200g) y se purificó eluyendo con metanol en diclorometano al 0-5%.

Compuesto 6B

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

40 Este Compuesto se preparó sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 6A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  11,65 (br s, 1H), 9,09 (br s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,24 (dd, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,89 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (brs, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,05 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

45 **Compuesto 7**

**2-(9H-carbazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida**

Compuesto 7A

2-(9H-carbazol-4-iloxi)-4-fluorobenzoato de etilo

Este Compuesto se preparó sustituyendo por 2,4-difluorobenzoato de etilo el 2,4-difluorobenzoato de metilo y por 4-hidroxycarbazol el Compuesto 3G en el procedimiento para el Compuesto 3H.

Compuesto 7B

5 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

Este Compuesto se preparó sustituyendo por el Compuesto 7A el Compuesto 3H en el procedimiento para el Compuesto 3I.

Compuesto 7C

Ácido 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

10 Este Compuesto se preparó sustituyendo por el Compuesto 7B el Compuesto 3I en el Compuesto 3J, excepto que aquí, después de la finalización de la reacción, se añadieron agua y HCl 2N HCl para ajustar el pH a 2 y la sal HCl del producto se extrajo utilizando  $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ .

Compuesto 7D

15 2-(9H-carbazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

Este Compuesto se preparó sustituyendo por el Compuesto 7C el Compuesto 1E y por el Compuesto 4A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G, excepto que aquí la purificación se realizó mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 $\mu$  y eluyendo con un gradiente de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 20-100% frente a ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el producto en forma de una sal bistrifluoroacetato.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  11,82 (br s, 1H), 11,40 (s, 1H), 9,70, 9,40 (ambos v br s, total 2H), 8,40 (d, 1H), 8,10 (br d, 1H), 7,90 (br d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,22 (m, 2H), 7,07 (m, 4H), 6,78 (dd, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,19 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 3,60, 3,30, 3,10, 2,80 (todos br m, total 11H), 2,20, 2,10, 2,00 (todos br m, total 8H), 1,78 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 8**

25 **2-(9H-carbazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida**

Compuesto 8A

3-nitro-4-(3-(pirrolidin-1-il)propilamino)benzenosulfonamida

30 Este Compuesto se preparó sustituyendo por 3-(pirrolidin-1-il)propan-1-amina la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Compuesto 1F.

Compuesto 8B

2-(9H-carbazol-4-iloxi)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([3-pirrolidin-1-ilpropil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

35 Este Compuesto se preparó sustituyendo por el Compuesto 7C el Compuesto 1E y por el Compuesto 8A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G, excepto que aquí la purificación se realizó mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10 $\mu$  y eluyendo con un gradiente de  $\text{CH}_3\text{CN}$  al 20-100% frente a ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el producto en forma de una sal bistrifluoroacetato.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  11,80 (br s, 1H), 11,42 (s, 1H), 9,50, 9,25 (ambos v brs, total 2H), 8,58 (brt, 1H), 8,43 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,23 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,93 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,44 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 3,70, 3,60, 3,20, 3,00 (todos br m, total 18H), 2,18 (br m, 2H), 2,00-180 (tipo sobre, 8H), 1,42 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

Compuesto 9

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

45 Compuesto 9A

Trans-4-morfolinociclohexilcarbamato de terc-butilo

Una solución de 4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo (2,32 g, 95 mmol), bis(2-bromoetil)éter (14,30 ml, 114 mmol) y trietilamina (33,0 ml, 237 mmol) en N,N-dimetilformamida (200 ml) se agitó durante 16 horas a 7°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución de carbonato de sodio (acuosa al 15%), se secó y se concentró. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación.

Compuesto 9B

diclorhidrato de trans-4-morfolinociclohexanamina

A una solución de trans-4-morfolinociclohexilcarbamato de terc-butilo (19,2 g, 67,5 mmol) en diclorometano (100 ml) se le añadió HCl (100 ml, 4 mmol) (4 M en dioxano) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con éter y la sal sólida se separó mediante filtración y se secó en un horno.

Compuesto 9C

Trans-4-(4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Una solución de diclorhidrato de trans-4-morfolinociclohexanamina (5 g, 19,44 mmol), 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (4,32 g, 19,63 mmol) y trietilamina (20 ml, 143 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El producto sólido se separó mediante filtración, se lavó con tetrahidrofurano, éter, diclorometano (3 x) y se secó a vacío.

Compuesto 9D

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

Este Compuesto se preparó sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 9C el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (br s, 1H), 8,49 (br s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,99 (br s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,01 (m, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,60 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,57 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,38 (m, 6H), 1,15 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 10**

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

Compuesto 10A

4-(2-metoxietilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Este Compuesto se preparó sustituyendo por 2-metoxietilamina la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 10B

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

Este Compuesto se preparó sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 10A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 5 11,65 (brs, 1H), 8,58-8,49 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,06 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,61-3,51 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (brs, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 11**

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

Compuesto 11A

(S)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metilamino)bencenosulfonamida y (R)-3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metilamino)bencenosulfonamida

Esta muestra racémica se preparó sustituyendo por (tetrahydro-2H-piran-3-il)metanamina la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## Compuesto 11B

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

5 La mezcla racémica del Compuesto 11A se resolvió mediante SFC quiral en una columna AD (d.i. 21 mm x 250 mm de longitud) utilizando un gradiente de 10-30% de dietilamina al 0,1% en metanol en CO<sub>2</sub> a lo largo de 15 minutos (temperatura del horno: 40°C; caudal: 40 mL/minuto) para proporcionar el compuesto del título.

## Compuesto 11C

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

10 La mezcla racémica del Compuesto 11A se resolvió mediante SFC quiral en una columna AD (d.i. 21 mm x 250 mm de longitud) utilizando un gradiente de 10-30% de dietilamina al 0,1% en metanol en CO<sub>2</sub> a lo largo de 15 minutos (temperatura del horno: 40°C; caudal: 40 mL/minuto) para proporcionar el compuesto del título.

## Compuesto 11D

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

15 A una mezcla del Compuesto 3J (59,8 mg, 0,105 mmol), el Compuesto 11B (33 mg, 0,105 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (38,4 mg, 0,314 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]-carbodiimida (24,7 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró. El residuo se purificó por medio de HPLC de fase inversa en una columna C18 utilizando un gradiente de acetonitrilo 40-60%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua para proporcionar el compuesto del título. La sal de ácido trifluoroacético se disolvió en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 50%. La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1 H), 11,40 (s, br, 1 H), 8,53-8,58 (m, 2 H), 8,04 (d, 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 7,47-7,54 (m, 3 H), 7,34 (d, 2 H), 7,02-7,09 (m, 3 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 3,79 (dd, 1 H), 3,69-3,73 (m, 1 H), 3,22-3,37 (m, 3 H), 3,16-3,21 (m, 1 H), 3,07 (s, 4 H), 2,74 (s, 2 H), 2,09-2,24 (m, 6 H), 1,95 (s, 2 H), 1,86-1,93 (m, 1 H), 1,79-1,85 (m, 1 H), 1,58-1,64 (m, 1 H), 1,42-1,51 (m, 1 H), 1,38 (t, 2 H), 1,25-1,34 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).

20

25

## Compuesto 12

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

## Compuesto 12A

30 4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

El (1,4-dioxan-2-il)metanol (38 mg, 3,22 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se trató con hidruro de sodio (60%) (245 mg, 6,13 mmol) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (675 mg, 3,06 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadió otra porción de hidruro de sodio (60%) (245 mg, 6,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y se inactivó con agua con hielo (3 ml). La mezcla turbia se filtró y el producto filtrado se concentró. El residuo se trituró con metanol para proporcionar el compuesto del título.

35

## Compuesto 12B

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

40 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D utilizando el Compuesto 12A en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1 H), 11,42 (br, s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,03 (d, 2 H), 7,48-7,55 (m, 3 H), 7,41 (d, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,04 (d, 2 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,21 (d, 1 H), 4,20-4,28 (m, 2 H), 3,85-3,91 (m, 1 H), 3,82 (dd, 1 H), 3,74-3,78 (m, 1 H), 3,59-3,69 (m, 2 H), 3,41-3,51 (m, 2 H), 3,05-3,17 (m, 4 H), 2,83 (br, s, 2 H), 2,27 (br, s, 4 H), 2,15 (s, 2 H), 1,96 (s, 2 H), 1,39 (t, 2 H), 0,93 (s, 6 H).

45

## Compuesto 13

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

50 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D utilizando el

5 Compuesto 11C en lugar del Compuesto 11B. Los espectros de RMN de protón del Compuesto 13 y el Compuesto 11D son idénticos. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1 H), 11,40 (br, s, 1 H), 8,53-8,58 (m, 2 H), 8,04 (d, 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 7,47-7,54 (m, 3 H), 7,34 (d, 2 H), 7,02-7,09 (m, 3 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 3,79 (dd, 1 H), 3,69-3,73 (m, 1 H), 3,22-3,37 (m, 3 H), 3,16-3,21 (m, 1 H), 3,07 (s, 4 H), 2,74 (s, 2 H), 2,09-2,24 (m, 6 H), 1,95 (s, 2 H), 1,86-1,93 (m, 1 H), 1,79-1,85 (m, 1 H), 1,58-1,64 (m, 1 H), 1,42-1,51 (m, 1 H), 1,38 (t, 2 H), 1,25-1,34 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).

#### Compuesto 14

##### **4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-(2-naftilsulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

10 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D utilizando naftaleno-2-sulfonamida (47 mg, 0,227 mmol) en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,82 (s, 1 H), 11,69 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,97 (dd, 2 H), 7,82 (dd, 1 H), 7,66-7,71 (m, 1 H), 7,63 (t, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,47-7,52 (m, 2 H), 7,34 (d, 2 H), 7,04 (d, 2 H), 6,65 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 3,04 (s, 4 H), 2,72 (s, 2 H), 2,10-2,20 (m, 6 H), 1,95 (s, 2 H), 1,38 (t, 2 H), 0,92 (s, 6 H).

#### 15 Compuesto 15

##### **4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

#### Compuesto 15A

##### 6,6-dimetil-4-oxotetrahydro-2H-piran-3-carboxilato de metilo

20 A una suspensión de NaH lavado con hexano (0,72 g, 60% en aceite mineral) en tetrahydrofurano (30 mL) se le añadió una solución de 2,2-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona (2,0 g) en tetrahydrofurano (20 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El carbonato de dimetilo (6,31 mL) se añadió gota a gota por medio de una jeringa. La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. LC/MS mostró el producto esperado en forma del producto principal. La mezcla se aciduló con HCl al 5% y se extrajo con diclorometano (100 mL x 3) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación, el producto bruto se cargó en una columna y se hizo eluir con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el producto.

#### Compuesto 15B

##### 6,6-dimetil-4-(trifluorometilsulfonyloxi)-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de metilo

30 A una suspensión con agitación refrigerada (0°C) de NaH (0,983 g, 60% en aceite mineral) en éter (50 mL) se le añadió el Compuesto 15A (3,2 g). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos antes de la adición de Tf<sub>2</sub>O (4,2 mL). La mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con éter (200 mL) y se lavó con HCl al 5%, agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la evaporación del disolvente proporcionó el producto bruto que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Compuesto 15C

##### 35 4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-carboxilato de metilo

40 A una solución del Compuesto 15B (2,88 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,88 g) y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (0,578 g) en tolueno (40 mL) y etanol (10 mL) se le añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 N (10 mL). La mezcla se agitó a reflujo durante la noche. La mezcla se diluyó éter (300 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se cargó en una columna y se hizo eluir con acetato de etilo al 3% en hexano para proporcionar el producto.

#### Compuesto 15D

##### (4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metanol

45 A una solución del Compuesto 15C (1,6 g) en éter (20 mL) se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (1,2 g). La mezcla se agitó durante 4 horas. La mezcla se aciduló cuidadosamente con HCl al 5% y se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la concentración, el producto bruto se cargó en una columna y se hizo eluir con acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar el producto.

#### Compuesto 15E

##### 4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-carbaldehído

50 A una solución de cloruro de oxalilo (1,1 g) en diclorometano (30 mL) a -78°C se le añadió dimetilsulfóxido (6,12 mL). La mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos y a continuación se añadió una solución del Compuesto

15D (1,2 g) en diclorometano (100 mL). La mezcla se agitó a -78°C durante 2 horas antes de la adición de trietilamina (10 mL). La mezcla se agitó durante la noche y se dejó que la temperatura llegara a la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con éter (300 mL) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La concentración del disolvente y la purificación en columna (acetato de etilo al 5% en hexano) proporcionó el producto.

5 **Compuesto 15F**

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

Una mezcla del Compuesto 3H (20,5 g) y piperazina (37,0 g) en dimetilsulfóxido (200 mL) se calentó a 110°C durante 24 horas y la mezcla se dejó enfriando a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua (1 L), se extrajo tres veces con diclorometano y los extractos combinados se lavaron con 2x agua y salmuera y se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto puro.

**Compuesto 15G**

2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

15 A una solución del Compuesto 15E (100 mg) y el Compuesto 15F (177 mg) en diclorometano (10 mL) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio (154 mg). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se lavó con NaOH al 2%, agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, la mezcla se filtró y el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se cargó en una columna y se hizo eluir con acetato de etilo al 30% en hexano para proporcionar el producto puro.

**Compuesto 15H**

20 **Ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico**

25 A una solución del Compuesto 15G (254 mg) en tetrahidrofurano (4 mL), metanol (2 mL) y agua (2 mL) se le añadió LiOH H<sub>2</sub>O (126 mg). La mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se neutralizó a continuación con HCl al 5% y se diluyó con acetato de etilo (200 mL). Después de lavar con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y la evaporación del disolvente proporcionaron el producto.

**Compuesto 15I**

4-(4-([4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

30 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 1G, sustituyendo por el Compuesto 1E el Compuesto 15H. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (br s, 1H), 11,42 (s, 1H), 8,60 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,48-7,54 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,12 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,11(s, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,27 (m, 6H), 3,07 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,14 (m, 5H), 1,92 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,10 (s, 6H).

**Compuesto 16**

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

**Compuesto 16A**

4-(2-metoxietilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

40 Una solución de 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida (1,536 g, 5 mmol), 2-metoxietanamina (0,376 g, 5 mmol) y trietilamina (1,939 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) se calentó a 55°C durante 3 horas. La solución se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y el producto filtrado se concentró. La sustancia bruta se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

**Compuesto 16B**

45 **4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

50 Este Compuesto se preparó sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 16A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (br s, 1H), 8,14 (m 1H), 8,03 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 17**

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

Compuesto 17A

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

Este Compuesto se preparó sustituyendo por 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina la 2-metoxietanamina en el procedimiento para el Compuesto 16A.

Compuesto 17B

10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

Este Compuesto se preparó sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 17A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (br s, 1H), 8,15 (m 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,84 (m, 1 H), 1,54 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,24 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 18**

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

Compuesto 18A

20 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

Una mezcla de 5-hidroxiindol (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,5 g) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9,32 g) en diglima (40 mL) a 115°C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (600 mL) y se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 2-50%/hexanos.

25 Compuesto 18B

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

Una mezcla del Compuesto 18A (1,7 g), el Compuesto 3E (1,8 g) y HK<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,21 g) en dimetilsulfóxido (20 mL) a 135°C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con éter (400 mL) y se lavó con 3x NaOH 1 M y salmuera y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo al 10-50%/hexanos.

Compuesto 18C

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

35 El Compuesto 18B (200 mg) en dioxano (10 mL) y NaOH 1 M (6 mL) a 50°C se agitó durante 24 horas. La reacción se enfrió, se añadió a una solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron para proporcionar el producto puro.

Compuesto 18D

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

40 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D reemplazando el Compuesto 3J por el Compuesto 18C y el Compuesto 1F por el Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,18 (s, 2H), 8,59-8,64 (m, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,8 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40(s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,24-3,32 (m, 4H), 3,03 (s, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,12-2,17 (m, 5H), 1,68-1,94 (m, 3H), 1,61 (d, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,24-1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 19**

45 **Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida**

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D reemplazando el Compuesto 11B por el Compuesto 9B y el Compuesto 3J por el Compuesto 18C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridin-d<sub>5</sub>) δ 12,29 (s, 1H), 9,29 (d, J=2,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J=7,6 Hz, 1H), 8,32 (dd, J=9,3, 2,3 Hz, 1H), 8,18 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,52-7,57 (m, 2H), 7,39-7,47 (m, 3H), 7,10 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1H), 7,05-7,08 (m, 2H), 6,90 (d, J=9,5 Hz, 1H), 6,74 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,59-6,63 (m, 1H), 6,55 (d, J=2,4 Hz, 1H), 3,72-3,78 (m, 4H), 3,33-3,43 (m, 1H), 2,99-3,09 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,46-2,54 (m, 4H), 2,16-2,29 (m, 3H), 2,09-2,14 (m, 4H), 2,05 (d, J=11,9 Hz, 2H), 1,97 (d, J=1,8 Hz, 2H), 1,87 (d, J=11,6 Hz, 2H), 1,19-1,42 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 20

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

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D reemplazando el Compuesto 11B por el Compuesto 10A y el Compuesto 3J por el Compuesto 18C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,2 (br. s, 1H) 11,15 (s, 1H) 8,59 (m, 2H) 7,81 (dd, 1H) 7,50 (d, 1H) 7,36 (m, 4H) 7,08 (m, 4H) 6,85 (dd, 1H) 6,65 (dd, 1H) 6,38 (m, 1H) 6,14 (m, 1H) 3,58 (m, 4H) 3,30 (s, 3H) 3,03 (m, 4H) 2,73 (s, 2H) 2,15 (m, 6H) 1,96 (s, 2H) 1,38 (t, 2H) 0,92 (s, 6H)

#### Compuesto 21

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

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D reemplazando el Compuesto 31 por el Compuesto 18C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (s, 2 H), 8,53-8,65 (m, 2 H), 7,80 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,38-7,44 (m, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,02-7,09 (m, 3 H), 6,82-6,92 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 3,68-3,82 (m, 2 H), 3,22-3,32 (m, 2 H), 3,13-3,22 (m, 1 H), 3,03 (s, 4 H), 2,72 (s, 2 H), 2,09-2,23 (m, 6 H), 1,78-1,98 (m, 4 H), 1,56-1,66 (m, 1 H), 1,43-1,51 (m, 1 H), 1,37 (t, 2 H), 1,22-1,33 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).

#### Compuesto 22

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

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D utilizando el Compuesto 11C en lugar del Compuesto 11B y el Compuesto 18C en lugar del Compuesto 3J. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (s, 2 H), 8,53-8,65 (m, 2 H), 7,80 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,38-7,44 (m, 2 H), 7,33 (d, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 7,02-7,09 (m, 3 H), 6,82-6,92 (m, 1 H), 6,65 (d, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 3,68-3,82 (m, 2 H), 3,22-3,32 (m, 2 H), 3,13-3,22 (m, 1 H), 3,03 (s, 4 H), 2,72 (s, 2 H), 2,09-2,23 (m, 6 H), 1,78-1,98 (m, 4 H), 1,56-1,66 (m, 1 H), 1,43-1,51 (m, 1 H), 1,37 (t, 2 H), 1,22-1,33 (m, 1 H), 0,92 (s, 6 H).

#### Compuesto 23

**4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]benzamida**

Compuesto 23A

2-(1H-Indol-5-iloxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 15F reemplazando el Compuesto 3H por el Compuesto 18A.

Compuesto 23B

2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 15G reemplazando el Compuesto 15F por el Compuesto 23A.

Compuesto 23C

Ácido 2-(1H-indol-5-iloxi)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 15H reemplazando el Compuesto 15G por el Compuesto 23B.

Compuesto 23D

4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil}sulfonil)benzamida

5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D reemplazando el Compuesto 11B por el Compuesto 1F y el Compuesto 3J por el Compuesto 23C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (br s, 1H), 11,17(s, 1H), 8,63 (t, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,36 (m, 3 H), 7,13 (m, 2 H), 6,86 (dd, 1 H), 6,66 (dd, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 6,15 (d, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,85 (m, 3 H), 3,50 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 3,24 (m, 4 H), 3,02 (m, 4 H), 2,82 (m, 2 H), 2,16 (m, 2 H), 1,61 (m, 3 H), 1,25 (m, 4 H), 1,17 (s, 6 H).

#### Compuesto 24

10 **4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 24A

3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida

15 El (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (2,0 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se trató con NaH al 60% (1,377 g). La solución se agitó durante 20 minutos a la temperatura ambiente. A esta solución se le añadió 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (2,84 g) en porciones. La reacción se agitó durante otras 2 horas. La mezcla se vertió en agua, se neutralizó con HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-60% en hexanos.

Compuesto 24B

20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo por el Compuesto 24A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 3H), 7,34-7,36 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,06 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,52-1,55 (m, 1 H), 1,33-1,4 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 25

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

Compuesto 25A

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

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 1F utilizando (1,4-dioxan-2-il)metanamina en lugar de (tetrahidropiran-4-il)metanamina.

Compuesto 25B

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

40 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D utilizando el Compuesto 25A en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,53-8,59 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,46-7,54 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,75-3,86 (m, 3H), 3,58-3,68 (m, 2H), 3,45-3,52 (m, 2H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H)

#### Compuesto 26

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

Compuesto 26A

3-nitro-4-(2,2,2-trifluoroetilamino)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo por 2,2,2-trifluoroetanamina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Compuesto 1F.

## Compuesto 26B

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

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo por el Compuesto 26A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,48 (s, 1H), 8,40 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,61 (dd, 1H), 6,26 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

## Compuesto 27

- 10 **4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3,3,3-trifluoropropil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 27A

3-nitro-4-(3,3,3-trifluoropropilamino)benzenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo por 3,3,3-trifluoropropan-1-amina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el Compuesto 1F.

- 15 Compuesto 27B

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

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo por el Compuesto 27A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,47 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,29 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,27 (m, 2H), 3,59 (c, 2H), 3,00 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (m, 6H).

## Compuesto 28

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

- 25 Compuesto 28A

(S)-4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

La mezcla racémica del Compuesto 12A se resolvió sobre una columna AD quiral SFC para proporcionar el compuesto del título.

## Compuesto 28B

- 30 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2S)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 35 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D utilizando el Compuesto 28A en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,19-4,30 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,85 (s, 2H), 2,18-2,39 (m, 3H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

## Compuesto 29

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

- 40 Compuesto 29A

Cis-4-((4-metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 45 La 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,98 g) y el Compuesto 34A (1 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se trataron con N,N-diisopropiletilamina (0,871 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa, se eluyó con acetonitrilo al 40-55% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua a lo largo de 25 min para proporcionar el isómero cis del Compuesto 29A y el isómero trans del Compuesto 34B.

## Compuesto 29B

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

- 5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D utilizando el Compuesto 29A en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,36 (s, 1H), 8,53-8,63 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,47-7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,00-7,12 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,81 (dd, 2H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,48 (dd, 2H), 1,23-1,42 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

## Compuesto 30

- 10 **4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(2R)-1,4-dioxan-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 30A

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

- 15 La mezcla racémica del Compuesto 12A se resolvió sobre una columna AD quiral SFC para proporcionar el compuesto del título.

Compuesto 30B

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

- 20 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el Compuesto 11D utilizando el Compuesto 30A en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,48-7,57 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,19-4,3 (m, 2H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,40-3,52 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,85 (s, 2H), 2,18-2,39 (m, 3H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

## Compuesto 31

- 25 **4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1,4-dioxan-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 30 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 1G reemplazando el Compuesto 1E y el Compuesto 1F por el Compuesto 15H y el Compuesto 25A, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 11,46 (m, 1H), 8,54 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,79 (m, 4H), 3,51 (m, 6H), 3,05 (m, 4H), 2,17 (m, 3H), 1,17 (s, 6H).

## Compuesto 32

**4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 35 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 1G reemplazando el Compuesto 1E y el Compuesto 1F por el Compuesto 15H y el Compuesto 12A, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,25 (m, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,84 (m, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,24 (m, 6H), 1,20 (m, 6H).

- 40 **Compuesto 33**

**Trans-4-(4-{[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 45 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 1G reemplazando el Compuesto 1E y el Compuesto 1F por el Compuesto 15H y el Compuesto 9C, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,63 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,63 (m, 5H), 3,05 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,64 (m, 4H), 2,17 (m, 6H), 2,05 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,43 (m, 6H), 1,17 (m, 6H).

## Compuesto 34

**Trans-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(4-**

**metoxiciclohexil]metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 34A

(4-metoxiciclohexil)metanamina

5 La (4-metoxifenil)metanamina (1 g, 1,29 mmol) en etanol (10 ml) se trató con Rh-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 5% (99,8 mg, 0,048 mmol) en atmósfera de H<sub>2</sub> (34,3 atm) a 50°C durante 16 horas. Se añadió Rh-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 5% (0,4 g) adicional. La mezcla resultante se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> (34,3 atm) a 60°C durante 2 horas. La materia insoluble se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró para proporcionar una mezcla de producto cis y trans en forma de un aceite, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 34B

10 Trans-4-((4-metoxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

La 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,098 g) y el Compuesto 34A (1 g) en tetrahidrofurano (20 mL) se trataron con N,N-diisopropiletilamina (0,871 mL) durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa y se eluyó con acetonitrilo al 40-55% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua a lo largo de 25 minutos.

15 Compuesto 34C

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

20 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D utilizando el Compuesto 34B en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1 H), 11,37 (s, 1 H), 8,52-8,62 (m, 2 H), 8,04 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,47-7,55 (m, 3 H), 7,34 (d, 2 H), 7,02-7,9 (m, 3 H), 6,68 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 3,21-3,27 (m, 5 H), 3,02-3,12 (m, 5 H), 2,75 (s, 2 H), 2,20 (s, 4 H), 2,14 (s, 2 H), 1,93-2,04 (m, 4 H), 1,79 (d, 2 H), 1,55-1,65 (m, 1 H), 1,38 (t, 2 H), 0,97-1,12 (m, 4 H), 0,92 (s, 6 H).

**Compuesto 35**

25 **4-(4-[[4-(4-clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

30 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 1G reemplazando el Compuesto 1E y el Compuesto 1F por el Compuesto 15H y el Compuesto 36C, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,31 (d, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,11 (m, 5H), 2,16 (m, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,19 (s, 6H).

**Compuesto 36**

**4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 36A

35 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonamida

40 El cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo (8,2 g) en metanol (20 ml) se enfrió a 0°C. A esta solución se le añadió NH<sub>3</sub> 7 N en metanol (80 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El disolvente se eliminó a baja temperatura y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El sólido se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20-001% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Compuesto 36B

5-bromo-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo por el Compuesto 36A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el Compuesto 24A.

Compuesto 36C

5-ciano-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Una mezcla del Compuesto 36B (0,702 g), dicianozinc (0,129 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,231 g) en N,N-dimetilformamida (2 mL) se desgasificó vía ciclo de vacío/nitrógeno tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 3 horas. Después de enfriar, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó con cromatografía en columna Instantánea sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20-60% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

Compuesto 36D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo por el Compuesto 36C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,34-7,35 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,86 (dd, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,31-2,35 (m, 2H), 2,01-2,05 (m, 1H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H), 1,33-1,4 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

### 15 Compuesto 37

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

Compuesto 37A

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

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

Compuesto 37B

2-(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)-2-hidroxiacetnitrilo

El Compuesto 37A (11,5 g) en diclorometano (4 mL) en botella de polipropileno se trató con fluoruro de hidrógeno-piridina al 70% (10,4 mL) gota a gota a 0°C. Se dejó que la solución se templara a temperatura ambiente a lo largo de 3 horas y se agitó durante 1,5 horas adicionales. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 mL) y se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se utilizó NaHCO<sub>3</sub> sólido adicional cuidadosamente hasta que cesó el burbujeo. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional tres veces (150 mL cada vez). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl al 5% (50 mL cada vez, dos veces), salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el producto deseado que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Compuesto 37C

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

El Compuesto 37B (11,7 g, 74 mmol) en 2-propanol (150 mL) y agua (37,5 mL) se enfrió a 0°C. A esta solución se le añadió NaBH<sub>4</sub> (4,20 g, 111 mmol). La solución se agitó y se dejó que se templara a temperatura ambiente a lo largo de 3 horas. Se inactivó con acetona y se agitó durante otra hora. El líquido transparente se separó del sólido mediante decantación. Se utilizó acetato de etilo adicional (2x 100 mL) para lavar el sólido y la mezcla se decantó. Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo:hexanos 1:1 para proporcionar el compuesto del título.

### 45 Compuesto 37D

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo por el Compuesto 37C el (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 37E

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-

## 3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D utilizando el Compuesto 37D en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,00-8,01 (m, 2H), 7,39-7,57 (m, 4H), 7,33 (d, J = 8,24 Hz, 2H), 7,03 (d, J = 8,54 Hz, 2H), 6,65 (dd, J = 9, 1,98 Hz, 1H), 6,37-6,38 (m, 1H), 6,19 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 2,75 Hz, 2H), 3,74-3,78 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 2H), 3,07 (br, 4H), 2,80 (br, 2H), 2,25 (br, 4H), 2,13 (br, 2H), 1,81-1,94 (m, 6H), 1,38 (t, J = 6,26 Hz, 2H), 0,91 (s, 6H).

**Compuesto 38****N-[[3-(aminocarbonil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

10 Compuesto 38A

## 3-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo por 3-ciano-4-fluorobencenosulfonamida la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el Compuesto 24A.

## Compuesto 38B

15 5-sulfamoil-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzamida

A una solución del Compuesto 38A (0,455 g) en etanol (3 mL) y tetrahidrofurano (1 mL) se le añadió peróxido de hidrógeno (30% en agua, 2 mL) seguido de NaOH acuoso 1 N (1,24 ml) y se calentó a 35°C durante 3 horas. La reacción se vertió en diclorometano (50 mL) y HCl acuoso 1 N (25 mL). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL). El precipitado contenido en las capas orgánicas combinadas se recogió mediante filtración para proporcionar el compuesto del título.

## Compuesto 38C

## N-[[3-(aminocarbonil)-4-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo por el Compuesto 38B el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,79-11,70 (m, 1H), 11,66-11,54 (m, 1H), 9,29-9,08 (m, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,97-7,90 (m, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,74-6,67 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,03 (d, 6H), 3,74-3,52 (m, 4H), 3,33 (s, 4H), 3,11-2,9 (m, 2H), 2,01 (s, 4H), 1,79-1,58 (m, 2H), 1,24 (s, 5H), 0,94 (s, 6H).

30 **Compuesto 39****Cis-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[[4-morfolin-4-ilciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 39A

## Cis-4-morfolinociclohexilcarbamato de terc-butilo

A una solución de morfolina (4,08 g) y 4-oxociclohexilcarbamato de terc-butilo (10 g) agitada durante 24 horas a temperatura ambiente en isopropóxido de titanio (IV) (27,5 ml), se le añadió metanol (10 mL) seguido de adición cuidadosa de borohidruro de sodio (3,55 g). La mezcla de reacción se inactivó con una solución de agua/NaOH, se extrajo con éter, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto se separó del isómero trans y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, acetona al 50-100% en hexanos) para proporcionar el compuesto del título.

## Compuesto 39B

## bis(2,2,2-trifluoroacetato) de cis-4-morfolinociclohexanamina

A una solución del Compuesto 39A (2,43 g) en diclorometano (15 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el producto bruto se utilizó sin purificación.

## Compuesto 39C

## 4-(cis-4-morfolinociclohexilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Una solución del Compuesto 39B (0,4 g), 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,478 g) y trietilamina (2 mL) en tetrahidrofurano (10 mL) se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 0-30%/diclorometano) proporcionando el producto.

#### 5 Compuesto 39D

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

El compuesto del título se preparó sustituyendo por el Compuesto 39C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,48-6,55 (m, 2H), 3,65-3,73 (m, 5H), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,41-2,48 (m, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,09-2,16 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 1,55-1,63 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 40

15 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 40A

5,6-Dicloropiridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloruro de 5,6-dicloropiridin-3-sulfonilo el cloruro de 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonilo en el procedimiento para el Compuesto 36A.

#### 20 Compuesto 40B

5-Cloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 40C

25 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 40B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (s m a, 4H), 2,90 (s m a, 2H), 2,35 (s m a, 4H), 2,17 (br m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,35 (ddd, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 41

**4-(4-[[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 15H el Compuesto 3J y por el Compuesto 40B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,10 (s m a, 4H), 2,90 (s m a, 2H), 2,27 (s m a, 4H), 2,17 (br m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,64 (d, 2H), 1,35 (ddd, 2H), 0,97 (s, 6H).

#### 40 Compuesto 42

**4-(4-[[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-[[4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil]sulfonil]benzamida**

Compuesto 42A

4-((Tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida

45 Se calentó a 90°C durante una noche una mezcla de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzenosulfonamida (1,056 g), (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina (0,5 g) y N,N-diisopropiletilamina (1,68 g) en solución de dimetilsulfóxido anhidro (15 ml). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró, proporcionando el

compuesto del título.

Compuesto 42B

4-(4-{{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-{{[4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil}sulfonil}benzamida

- 5 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 1G reemplazando el Compuesto 1E y el Compuesto 1F por el Compuesto 15H y el Compuesto 42A, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,73 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,82 (dd, 2H), 3,19 (m, 5H), 3,05 (m, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,20 (m, 7H), 1,85 (m, 1H), 1,56 (m, 2H), 1,18 (s, 6H).

#### 10 **Compuesto 43**

**4-(4-{{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-{{[4-{{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)sulfonil}fenil}sulfonil}benzamida**

- 15 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 1G reemplazando el Compuesto 1E y el Compuesto 1F por el Compuesto 15H y el Compuesto 17A, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,48 (m, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,37 (d, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,23 (m, 5H), 1,84 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,25 (m, 3H), 1,18 (s, 6H).

#### **Compuesto 44**

- 20 **trans-4-(4-{{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{[4-{{(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-(trifluorometil)sulfonil}fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 44A

trans-4-(4-Morfolinociclohexilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 16A reemplazando la 2-metoxietanamina por el Compuesto 9B.

#### 25 **Compuesto 44B**

trans-4-(4-{{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{[4-{{(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-(trifluorometil)sulfonil}fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 30 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 1G reemplazando el Compuesto 1E y el Compuesto 1F por el Compuesto 15H y el Compuesto 44A, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,62 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,54 (m, 6H), 3,04 (m, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,57 (m, 3H), 2,24 (m, 6H), 1,91 (m, 5H), 1,34 (m, 4H), 1,20 (s, 6H).

#### **Compuesto 45**

- 35 **4-(4-{{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{[4-{{(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-(trifluorometil)sulfonil}fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 45A

4-(1-Metilpiperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 16A reemplazando la 2-metoxietanamina por 1-metil-4-aminopiperidina.

#### 40 **Compuesto 45B**

4-(4-{{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{[4-{{(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-(trifluorometil)sulfonil}fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 45 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 1G reemplazando el Compuesto 1E y el Compuesto 1F por el Compuesto 15H y el Compuesto 45A, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,39 (m, 3H), 7,14 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,65 (dd, 2H), 6,36 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,16 (m, 4H), 2,98 (m, 5H), 2,88 (m, 5H), 2,67 (s, 2H), 2,22 (m, 6H), 1,68 (m, 1H), 1,18 (s, 6H).

**Compuesto 46**

**5-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)nicotinamida**

Compuesto 46A

5 5-Sulfamoil-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)nicotinamida

Se añadió peróxido de hidrógeno (al 30% en agua, 0,5 ml) al Compuesto 36C (0,025 g) en etanol (1 ml) y tetrahydrofurano (1 ml), seguido de hidróxido de sodio acuoso 1 M (0,056 ml) y entonces 1 ml más de tetrahydrofurano. Se calentó a 45°C durante 2 horas la reacción, se enfrió, se inactivó con HCl acuoso 1 N (5 ml) y se extrajo el producto con diclorometano (10 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

10

Compuesto 46B

**5-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)nicotinamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 46A el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,31-10,09 (m, 1H), 9,09 (s, 2H), 8,93-8,81 (m, 1H), 8,28-8,18 (m, 1H), 8,03-7,87 (m, 1H), 7,77-7,68 (m, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,59-6,48 (m, 2H), 5,97 (s, 2H), 4,50 (d, 2H), 4,08-3,98 (m, 2H), 3,45 (s, 4H), 3,13-2,99 (m, 4H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,19 (s, 4H), 1,86 (s, 5H), 1,61-1,35 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

15

**Compuesto 47**

20 **N-([5-Bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 47A

5-Bromo-6-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se añadió hidruro de sodio (0,136 g) a (1-metilpiperidin-4-il)metanol (0,109 g) en tetrahydrofurano (2 ml). Después de 30 minutos, se añadió el Compuesto 36A (0,230 g) en forma de una solución en tetrahydrofurano (1 ml) y se calentó a 50°C la reacción. Después de 4 horas, se enfrió la reacción, se vertió en agua (10 ml) y diclorometano (50 ml) y se ajustó el pH a pH 8. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (3 x 50 ml) y se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron, proporcionando el compuesto del título.

25

30 Compuesto 47B

**N-([5-Bromo-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 47A el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,51 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,33 (dd, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,40 (s, 4H), 3,01 (s, 4H), 2,73 (d, J = 8,2, 5H), 2,20 (s, 6H), 1,93 (d, 4H), 1,54 (s, 1H), 1,39 (s, 2H), 1,24 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

35

**Compuesto 48**

40 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 48A

4-((1-Metilpiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (1-metilpiperidin-4-il)metanol el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

45

Compuesto 48B

**4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 48A el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,87-7,77 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40-7,00 (m, 7H), 6,70-6,56 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,46-3,33 (m, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,72 (d, 5H), 2,21 (s, 6H), 1,96 (s, 5H), 1,70-1,48 (m, 2H), 1,39 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 49

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 49A

10 6-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)-5-bromopiridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (1,4-dioxan-2-il)metanol el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 36A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 49B

6-((1,4-Dioxan-2-il)metoxi)-5-cianopiridin-3-sulfonamida

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 49A el Compuesto 36B en el procedimiento para el Compuesto 36C.

Compuesto 49C

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 49B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,29 (m, 2H), 4,40 (d, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,46 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### 25 Compuesto 50

**N-{[5-Bromo-6-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 49A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 51

35 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 51A

4-((2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 12A reemplazando el (1,4-dioxan-2-il)metanol por (2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanol.

40 Compuesto 51B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

45 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D usando el Compuesto 51A en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 2H), 8,35 (s, 2H), 8,03 (d, 4H), 7,47-7,58 (m, 6H), 7,31-7,42 (m, 6H), 7,04 (d, 4H), 6,68 (dd, 2H), 6,40 (s, 2H), 6,20 (d, 2H), 3,96-4,09 (m, 2H), 3,54-3,68 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,09-2,37 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,19 (m, 8H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 52****N-({3-Cloro-5-ciano-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 52A

## 5 3-Ciano-4-fluorobencenosulfonamida

Se trató cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (1,1 g) en 1,4-dioxano (10 ml) a 0°C gota a gota con solución de amoníaco 7 M en metanol (3,57 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se retiró una pequeña cantidad de sólido por filtración y se desechó. Se concentró el producto filtrado, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se trituró con dietiléter, proporcionando el producto.

## 10 Compuesto 52B

## 3-Ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 52A la 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida y por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el procedimiento para el Compuesto 6A.

## 15 Compuesto 52C

## 3-Cloro-5-ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

Se trató el Compuesto 52B (0,148 g) en acetonitrilo (5 ml) con N-clorosuccinimida (0,080 g), se calentó a 60°C durante 3 horas y se filtró retirando una pequeña cantidad de sólido. Se concentró el filtrado y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 3-15% en diclorometano como eluyente. Se suspendió el producto sólido obtenido en agua, se filtró, se aclaró con agua adicional y se secó a vacío, proporcionando el producto.

## Compuesto 52D

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

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 52C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (s, 1H), 11,41 (br s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,89 (s, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,69 (m, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,18 (dd, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,55 (t, 2H), 3,23 (m, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,15 (m, 4H), 1,92 (m, 4H), 1,60 (m, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,19 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 53**30 **N-({4-[(1-Acetilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 53A

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

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G.

## Compuesto 53B

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

40 Se cargó un matraz de fondo redondo de 5 ml con el Compuesto 53A (120 mg), 1-acetilpiperidin-4-amina (28 mg) y trietilamina (0,064 ml) en dioxano (2 ml). Se calentó a 90°C durante 24 horas la mezcla de reacción. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió a una columna de gel de sílice y se purificó eluyendo con metanol al 0-5% en diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (br s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,28 (d, 1H), 3,97-3,75 (m, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,87-2,70 (m, 4H), 2,29-2,10 (m, 6H), 2,02 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 4H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 54**

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

Compuesto 54A

2-Cloro-5-fluoro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

- 5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-cloro-4,5-difluorobencenosulfonamida la 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida y por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el procedimiento para el Compuesto 6A.

**Compuesto 54**10 **N-({2-Cloro-5-fluoro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 54A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,76 (s, 1H), 11,31 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,82 (dd, 2H), 3,24 (t, 2H), 3,05 (m, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,61 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,17 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 55****4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 2A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (br s, 1H), 8,75 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,08-7,02 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,61 (t, 4H), 3,43 (c, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,06 (br s, 4H), 2,73 (br s, 2H), 2,47 (br s, 4H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (br s, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 56**

- 25 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 56A

5-Bromo-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

- 30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 37C el tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 36A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 56B

5-Ciano-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 56A el Compuesto 36B en el procedimiento para el Compuesto 36C.

- 35 Compuesto 56C

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 56B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35-7,37 (m, 3H), 7,06 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,76-3,80 (s, 2H), 3,56-3,62 (m, 2H), 3,01-3,10 (m, 4H), 2,14-2,18 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,80-1,87 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 57**

- 45 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 57A

## 5-Bromo-6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-morfolinoetanol el tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 36A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

## Compuesto 57B

## 5 5-Ciano-6-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 57A el Compuesto 36A en el procedimiento para el Compuesto 36B.

## Compuesto 57C

## 10 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-ciano-6-(2-morfolin-4-iletoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 57B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,27 (d, 1H), 4,59 (t, 2H), 3,59 (s, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,65 (s, 4H), 2,16-2,18 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,41 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

15 **Compuesto 58****N-[(3-Cloro-4-{[2-(2-metoxietoxi)etil]sulfonil}fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 58A

## 3-Cloro-4-(2-(2-metoxietoxi)etiltio)bencenosulfonamida

20 Se añadió hidruro de sodio (0,6 g) en tetrahidrofurano (10 ml) en un tubo de microondas de 25 ml, proporcionando una suspensión. Se añadió lentamente 2-(2-metoxietoxi)etanotiol (1 g). Después de agitar durante 30 minutos, se añadió lentamente 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (1,54 g) disuelta en 10 ml de tetrahidrofurano. Se calentó la mezcla a 110°C durante 30 minutos en un reactor de microondas Biotage Initiator. Se añadió agua, se extrajo el producto con éter (20 ml x3), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se retiró el disolvente a presión reducida. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-25% en hexano.

## 25 Compuesto 58B

## 3-Cloro-4-(2-(2-metoxietoxi)etilsulfonil)bencenosulfonamida

30 Se suspendió el Compuesto 58A (0,15 g) en ácido acético (3 ml). Se añadió lentamente ácido peracético (0,4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se vertió entonces en una solución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y precipitó el producto. Después de la filtración y lavado con agua, se secó el producto a vacío.

## Compuesto 58C

## N-[(3-Cloro-4-{[2-(2-metoxietoxi)etil]sulfonil}fenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 58B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,52 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,32 (m, 1H), 6,26 (d, 1H), 3,74 (t, 2H), 3,68 (t, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,06 (m, 5H), 3,01 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 59**40 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[2-(2-metoxietoxi)etil]sulfonil}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 59A

## 4-(2-(2-Metoxietoxi)etiltio)-3-nitrobencenosulfonamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida la 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 58A.

## Compuesto 59B

## 4-(2-(2-Metoxietoxi)etilsulfonyl)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 59A el Compuesto 58A en el procedimiento para el Compuesto 58B.

## Compuesto 59C

## 5 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[2-(2-metoxietoxi)etil]sulfonyl}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 59B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,51 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,64 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,62 (m, 1H), 6,28 (m, 2H), 3,83 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,01 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H)

## Compuesto 60

**trans-4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-il-ciclohexil)oxi]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 60A

## 15 trans-4-(4-Aminociclohexiloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se añadió hidruro de sodio (0,186 g) a una solución de 4-hidroxiciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,250 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,256 g) en forma de una solución en tetrahidrofurano (1 ml). Se calentó la reacción a 60°C durante 1,5 horas, se enfrió y se vertió en una mezcla de diclorometano (100 ml) y agua (25 ml). Se ajustó la capa acuosa a pH~4 con HCl acuoso 1 N y se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se cargó el residuo en gel de sílice (GraceResolv 40 g) y se eluyó usando un gradiente de metanol al 0,5 a 7,5%/diclorometano durante 30 minutos. Se trató el sólido con HCl (4,0 M en dioxano, 5 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 60B

## 25 4-(trans-4-Morfolinociclohexiloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se añadió trietilamina (0,338 ml) al Compuesto 60A (0,220 g) y 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (0,177 g) en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se calentó la reacción a 70°C durante 5 horas. Se enfrió la reacción y se retiró el precipitado resultante por filtración. Se concentró la reacción, se cargó en gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de metanol al 0,5 a 7,5%/diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

## 30 Compuesto 60C

## trans-4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)oxi]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 60B el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,62 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,96-7,88 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,34 (d, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,72-6,58 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,69-4,47 (m, 1H), 3,66 (s, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,76 (s, 6H), 2,22 (s, 9H), 1,96 (s, 4H), 1,39 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

## Compuesto 61

40 **N-({5-Bromo-6-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 61A

## 5-Bromo-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilamino)piridin-3-sulfonamida

Se calentó a 110°C durante una noche una mezcla del Compuesto 36A (1,0 g), el Compuesto 3L (0,95 g) y trietilamina (3,08 ml) en dioxano anhidro (20 ml). Se retiró el disolvente orgánico a vacío. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol al 2%-8%/diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 61B

## N-({5-Bromo-6-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-

dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 61A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,94 (d, 2H), 3,28 (m, 6H), 3,01 (s, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,93 (m, 4H), 1,80 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,17 (t, 2H), 0,90 (s, 6H).

#### Compuesto 62

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

10 Compuesto 62A

4-(2-cianoetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3-aminopropanonitrilo el Compuesto 39B en el procedimiento para el Compuesto 39C.

Compuesto 62B

15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(2-cianoetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 62A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (501 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,04 (s, 1H), 9,24 (d, 1H), 9,04 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (ddd, 2H), 7,07 (ddd, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 3,83 (c, 2H), 3,07 (d, 4H), 2,98 (t, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,11-2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 63

**cis-4-(4-{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 15H el Compuesto 3J y por el Compuesto 39C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (501 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,09 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (dt, 2H), 7,46 (ddd, 2H), 7,12 (ddd, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 6,51 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,69-3,73 (m, 4H), 3,68 (s, 1H), 2,95-3,02 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,40-2,46 (m, 4H), 2,21 (s, 2H), 2,08-2,15 (m, 5H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,55-1,63 (m, 6H), 1,29 (s, 6H).

#### Compuesto 64

**trans-N-[4-({4-[Bis(ciclopropilmetil)amino]ciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 64A

35 (trans)-4-(Bis(ciclopropilmetil)amino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por ciclopropanocarbaldéido el 4'-clorobifenil-2-carboxaldéido y por (trans)-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 64B

40 Diclorhidrato de (trans)-N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-bis(ciclopropilmetil)ciclohexano-1,4-diamina

Se añadió cloruro de hidrógeno (10 ml, 4 M en dioxano) a una solución del Compuesto 64A (1,4 g) en diclorometano (10 ml) y se agitó la reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con éter y se separó por filtración el producto puro.

Compuesto 64C

45 trans-4-(4-(Bis(ciclopropilmetil)amino)ciclohexilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 64B el Compuesto 39B en el procedimiento para el Compuesto 39C.

## Compuesto 64D

trans-N-{{4-{{4-{{Bis(ciclopropilmetil)amino}ciclohexil}amino)-3-nitrofenil}sulfonil}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 64C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 3,36-3,43 (m, 1H), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,87-2,94 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,47 (d, 4H), 2,25 (t, 2H), 2,11-2,16 (m, 4H), 2,08 (d, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,26-1,35 (m, 4H), 0,90-0,98 (m, 8H), 0,50-0,56 (m, 4H), 0,18-0,23 (m, 4H).

10 **Compuesto 65**

**4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(1-metilpiperidin-4-il)metil}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 65A

4-((1-Metilpiperidin-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-aminometil-1-metilpiperidina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## Compuesto 65B

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

- 20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 65A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, diclorometano-d<sub>2</sub>) δ 9,57 (bs, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,90 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,09 (d, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,21-2,17 (m, 6H), 2,16-2,02 (m, 3H), 1,97 (br s, 2H), 1,78 (m, 4H), 1,41 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

25 **Compuesto 66**

**4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(morfolin-3-ilmetil)amino}-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 66A

3-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

- 30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## Compuesto 66B

3-((4-(N-(2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

- 35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 66A el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1F, con la excepción de que el producto se purificó en una columna de gel de sílice eluida con metanol al 4% en diclorometano.

## Compuesto 66C

4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(morfolin-3-ilmetil)amino}-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 45 Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución del Compuesto 66B en una mezcla al 50% de ácido trifluoroacético y diclorometano. Se evaporaron los disolventes y se purificó el residuo en una HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo al 20-80% en agua que contenía acetato de amonio 10 mM. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (s, 1H), 8,52 (bs, 1H), 8,49 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,55-3,46 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 2,91 (t, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,20-2,12 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 67**

**4-(4-{[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

5 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 1G reemplazando el Compuesto 1E y el Compuesto 1F por el Compuesto 15H y el Compuesto 6A, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,38 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,03 (m, 6H), 2,85 (m, 5H), 2,29 (m, 4H), 2,18 (m, 6H), 1,20 (s, 6H).

**Compuesto 68****10 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 68A

4-Morfolinobut-2-in-1-ol

15 Se añadió 4-clorobut-2-in-1-ol (2,09 g) en tolueno (5 ml) a una solución de morfolina (4,36 g) en tolueno (15 ml). Se agitó a 85°C durante 3 horas la solución. Después de enfriar, se filtró el sólido. Se sometió el filtrado a destilación a vacío, proporcionando el compuesto del título puro.

Compuesto 68B

4-(4-Morfolinobut-2-iniloxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 68A el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

20 Compuesto 68C

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilbut-2-inil)oxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 68B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,47-7,53 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,52-3,55 (m, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,84 (br s, 2H), 2,23-2,40 (m, 6H), 2,12-2,18 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 69****30 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[5-etinil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 69A

6-((Tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-((triisopropilsilil)etinil)piridin-3-sulfonamida

35 Se combinaron el Compuesto 36B (0,176 g), cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (0,176 g), yoduro de cobre(I) (0,010 g), N,N-dimetilacetamida (2,5 ml) y trietilamina (0,105 ml), se purgaron con nitrógeno y se agitaron durante 2 minutos. Se añadió (triisopropilsilil)acetileno (0,135 ml) y se purgó la mezcla de reacción con nitrógeno de nuevo, se calentó a 60°C durante una noche, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 10-30% en hexanos como eluyente, proporcionando el producto.

Compuesto 69B

5-Etinil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

40 Se trató el Compuesto 69A (0,205 g) en tetrahidrofurano (3 ml) a temperatura ambiente con fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,906 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio adicional (1 M en tetrahidrofurano, 1,8 ml) y se calentó la mezcla a 40°C durante 45 minutos. Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio sólido (0,253 g) y se continuó el calentamiento durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción y se sometió a entonces a cromatografía en gel de sílice usando metanol al 0-2% en diclorometano como eluyente, proporcionando el producto.

45 Compuesto 69C

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[5-etinil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 69B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,24 (d, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,29 (m, 5H), 2,04 (m, 3H), 1,64 (dd, 2H), 1,34 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 70

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 70A

10 4-Amino-3-cianobencenosulfonamida

Se disolvió cloruro de 3-ciano-4-fluorobenceno-1-sulfonilo (1,1 g) en dioxano (4 ml). Se enfrió la solución a 0°C y se añadieron 7 ml de solución de amoniaco (7 N en metanol). Después de completar la adición, se retiró el baño de hielo y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de concentrar la mezcla de reacción, se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida eluyendo con un gradiente de 30-100% de acetato de etilo/hexanos.

Compuesto 70B

2-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-(4-amino-3-cianofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 70A el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G.

Compuesto 70C

2-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-(4-amino-3-carbamoilfenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

25 Se añadieron tetrahidrofurano (2 ml), peróxido de hidrógeno (al 30%, 1 ml) y solución de hidróxido de sodio 1 M (0,48 ml) a una solución del Compuesto 70B (90 mg) en etanol (2 ml), seguido de 2 ml adicionales de tetrahidrofurano. Se calentó la reacción a 45°C durante 30 minutos, se enfrió, se inactivó entonces con solución de HCl al 5% y se extrajo dos veces con diclorometano. Se combinaron los extractos y se concentraron, obteniéndose el producto.

Compuesto 70D

30 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-6-il)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

35 Se combinó el Compuesto 70C (80 mg) con ortoformiato de trimetilo (2,3 ml) y ácido trifluoroacético (0,03 ml) y se agitó la solución resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se purificó la mezcla por cromatografía ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 3-10% de metanol/diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,61 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,17 (dd, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,24 (br s, 1H), 3,61 (m, 6H), 3,03 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 71

**trans-4-(4-{[8-(4-Clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

40 Compuesto 71A

8-Cloroespiro[4.5]dec-7-en-7-carbaldehído

45 Se añadió gota a gota POC<sub>3</sub> (2,78 ml) a 0°C a una solución de N,N-dimetilformamida (2,81 ml) en diclorometano (40 ml). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió gota a gota espiro[4.5]decan-8-ona (3,95 g) en diclorometano (5 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se inactivó la reacción con acetato de sodio acuoso frío, se extrajo la mezcla resultante con éter y se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 71B

8-(4-Clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-carbaldehído

Se añadieron ácido 4-clorofenilborónico (2,83 g), tetrabutilamonio (4,87 g), carbonato de potasio (6,26 g) y acetato de paladio(II) (0,169 g) a una suspensión del Compuesto 71A (3 g) en agua (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 45°C durante 5 horas y se extrajo con diclorometano. Se concentró la capa orgánica, se cargó el residuo en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 5-20% en hexano, proporcionando el compuesto del título.

#### 5 Compuesto 71C

2-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se añadieron el Compuesto 15F (387 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (317 mg) a una solución del Compuesto 71B (274 mg) en dicloroetano (3,5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche. Se añadió cianoborohidruro de sodio (37,6 mg) y se agitó la mezcla resultante durante una noche. Se inactivó la reacción con agua y se diluyó con diclorometano. Se lavó la mezcla con agua ampliamente y se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 71D

Ácido 2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((8-(4-clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 3J, usando el Compuesto 71C en lugar del Compuesto 3I.

Compuesto 71E

trans-4-(4-[[8-(4-Clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D, usando el Compuesto 71D y el Compuesto 9C en lugar del Compuesto 3J y el Compuesto 11B, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,44-7,53 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,50-3,70 (m, 5H), 3,04 (s, 4H), 2,55-2,76 (m, 5H), 2,34-2,39 (m, 1H), 2,20 (d, 6H), 2,03 (s, 4H), 1,91 (s, 2H), 1,61 (c, 4H), 1,51 (t, 2H), 1,36-1,46 (m, 8H).

#### Compuesto 72

25 **cis-4-(4-[[4-(4-Clorofenil)-6,6-dimetil-5,6-dihidro-2H-piran-3-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título como se describe en Compuesto 11D, usando el Compuesto 15H y 29A en lugar del Compuesto 3J y el Compuesto 11B, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,45 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,35-6,42 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,26 (t, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,07 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,81 (dd, 2H), 1,64-1,73 (m, 1H), 1,48 (dd, 2H), 1,23-1,41 (m, 4H), 1,18 (s, 6H).

#### Compuesto 73

35 **4-(4-[[8-(4-Clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D, usando el Compuesto 71D y el Compuesto 37D en lugar del Compuesto 3J y el Compuesto 11B, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,98-8,11 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 3,74-3,82 (m, 2H), 3,54-3,64 (m, 2H), 3,44 (s, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,58-2,89 (m, 2H), 2,13-2,35 (m, 4H), 2,04 (s, 2H), 1,78-1,93 (m, 4H), 1,57-1,65 (m, 4H), 1,52 (t, 2H), 1,36-1,47 (m, 4H).

#### Compuesto 74

**trans-4-(4-[[8-(4-Clorofenil)espiro[4.5]dec-7-en-7-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D, usando el Compuesto 71D y el Compuesto 34B en lugar del Compuesto 3J y el Compuesto 11B, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,25 (t, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,06 (s, 5H), 2,71 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,94-2,06 (m, 4H), 1,79 (d, 2H), 1,57-1,65 (m, 5H), 1,51 (t, 2H), 1,39 (t, 4H), 0,95-1,11 (m, 4H).

#### 50 Compuesto 75

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

Compuesto 75A

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

- 5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4,4-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona la 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona en el procedimiento para el Compuesto 3A.

Compuesto 75B

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

- 10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 75A el Compuesto 3A en el procedimiento para el Compuesto 3B.

Compuesto 75C

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 75B el Compuesto 3B en el procedimiento para el Compuesto 3C.

- 15 Compuesto 75D

2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

- 20 Se añadió peryodinano de Dess-Martin (5,68 g) a una solución del Compuesto 75C (2,8 g) en diclorometano (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluyó con éter y se lavó con NaOH al 5% y salmuera. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 20% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 75E

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

- 25 Se preparó el compuesto del título reemplazando el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído por el Compuesto 75D y el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo por el Compuesto 15F en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 75F

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

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 15H reemplazando el Compuesto 15G por el Compuesto 75E.

- 30 Compuesto 75G

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

- 35 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D, usando el Compuesto 75F y el Compuesto 1F en lugar del Compuesto 3J y el Compuesto 11B, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,05-7,13 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,22-3,31 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,67-2,78 (m, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,82-1,98 (m, 3H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,17-1,33 (m, 3H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 76**

- 40 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[5-ciano-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 45 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D, usando el Compuesto 75F y el Compuesto 36C en lugar del Compuesto 3J y el Compuesto 11B, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,62 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,12 (d, 4H), 2,21 (s, 2H), 2,00-2,11 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,64 (dd, 2H), 1,27-1,46 (m, 4H), 0,95 (s, 6H)

**Compuesto 77**

**3-{{4-{{4-{{2-{{4-Clorofenil}}-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil}amino}sulfonil}-2-nitrofenoxi}metil}}morfolin-4-carboxilato de terc-butilo**

Compuesto 77A

5 3-((2-Nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 12A reemplazando el (1,4-dioxan-2-il)metanol por 3-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo.

Compuesto 77B

10 3-{{4-{{4-{{2-{{4-Clorofenil}}-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil}amino}sulfonil}-2-nitrofenoxi}metil}}morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D, usando el Compuesto 77A en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,01-8,11 (m, 2H), 7,47-7,61 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,41-4,52 (m, 2H), 4,15-4,28 (m, 1H), 3,59-3,95 (m, 3H), 3,51 (d, 1H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,10 (s, 5H), 2,84 (s, 2H), 2,28 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,20-1,45 (m, 12H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 78**

**4-{{4-{{2-{{4-Clorofenil}}-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}}piperazin-1-il)-N-{{4-(morfolin-3-ilmetoxi)-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se trató el Compuesto 77B (100 mg) en diclorometano (10 ml) a 0°C con ácido trifluoroacético (5 ml) durante 20 minutos. Se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el residuo mediante HPLC de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 35-60% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal de ácido trifluoroacético en diclorometano (10 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 50%. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,25 (d, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,29-6,37 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,17-4,31 (m, 2H), 3,90-4,05 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,45-3,59 (m, 4H), 2,94-3,13 (m, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,18 (d, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 79**

30 **4-{{4-{{8-{{4-Clorofenil}}espiro[4.5]dec-7-en-7-il}}metil}}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil}}amino}fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D, usando el Compuesto 71D y el Compuesto 1F en lugar del Compuesto 3J y el Compuesto 11B, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,38 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,77-7,84 (m, 1H), 7,45-7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04-7,13 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,22-3,31 (m, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,03 (s, 2H), 1,81-1,94 (m, 1H), 1,56-1,68 (m, 6H), 1,51 (t, 2H), 1,34-1,45 (m, 4H), 1,20-1,33 (m, 2H).

**Compuesto 80**

**4-{{4-{{2-{{4-Clorofenil}}-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}}piperazin-1-il)-N-{{4-{{1-(metilsulfonil)piperidin-4-il}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1-(metilsulfonil)piperidin-4-amina la 1-acetilpiperidin-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (br s, 1H), 8,7 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,08 (br s, 4H), 2,95 (td, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,85-2,72 (m, 2H), 2,30-2,10 (m, 6H), 2,07-1,93 (m, 4H), 1,70 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 81**

**4-{{4-{{2-{{4-Clorofenil}}-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}}metil}}piperazin-1-il)-N-{{4-{{1,1-dioxidotetrahidro-2H-tiopian-4-il}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 81A

1,1-Dioxotetrahidro-2H-tiopian-4-amina

Se añadió N-bencil-1,1-dioxotetrahydro-2H-tiopiran-4-amina (2,00 g) a etanol (40 ml) en un frasco a presión. Se añadió hidróxido de paladiosobre carbono (0,587 g) y se agitó la solución a 207 kPa de hidrógeno a temperatura ambiente durante 2 horas. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y se retiró el disolvente a vacío.

Compuesto 81B

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 81A la 1-acetilpiperidin-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,22-3,00 (m, 8H), 2,79 (br s, 2H), 2,31-2,11 (m, 10H), 1,96 (br s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Compuesto 82

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

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (br s, 1H), 8,38 (br s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,39-7,35 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,28 (d, 1H), 3,31 (br s, 2H), 3,17 (s a, 8H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (br s, 2H), 1,42 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

20 **Compuesto 83**

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

Compuesto 83A

3-Nitro-4-[1-(2,2,2-trifluoro-etil)-piperidin-4-ilamino]bencenosulfonamida

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por clorhidrato de 1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-amina la (tetrahydro-piran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 6A.

Compuesto 83B

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

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 82A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (br s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,22 (c, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,75 (br s, 2H), 2,29-2,12 (m, 8H), 1,97-1,86 (m, 4H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

35 **Compuesto 84**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]oxi}piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 84A

1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ol

40 Se disolvieron piperidin-4-ol (7,8 g) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (5,0 g) en isopropóxido de titanio (IV) (30 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió metanol (40 ml) y se enfrió la reacción a 0°C. Se añadió entonces NaBH<sub>4</sub> (3,8 g) en porciones durante 1 hora. Después de 2 horas, se añadió NaOH acuoso 1 N, seguido de la adición de acetato de etilo. Después de filtrar a través de Celite, se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se purificó el producto bruto por cromatografía en columna usando diclorometano que tiene NH<sub>3</sub> 7 N al 5-10% en metanol.

45 **Compuesto 84B**

5-Bromo-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 84A el (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol y por el

Compuesto 36A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 84C

5-Ciano-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-iloxi)piridin-3-sulfonamida

5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 84B el Compuesto 36B en el procedimiento para el Compuesto 36C.

Compuesto 84D

4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)oxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 84C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (s, 1H), 8,60 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,28 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,30 (br s, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,95 (dd, 2H), 3,30 (m, 5H), 3,02 (br s, 4H), 2,95 (br s, 2H), 2,24 (br s, 4H), 2,17 (br m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,90 (br m, 4H), 1,60 (br m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Compuesto 85

15 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-isopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 85A

5-Isopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

20 Se combinaron el Compuesto 36B (0,176 g), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,041 g) y acetato de paladio(II) (0,011 g) en un matraz secado en estufa de 10 ml. Se añadió tetrahidrofurano (1 ml), se purgó la mezcla con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió una solución de bromuro de 2-propilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano) (1,5 ml) y se continuó agitando en atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se añadieron 2,2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo (0,041 g) y acetato de paladio(II) (0,011 g) adicionales. Se purgó la mezcla con nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió una solución de bromuro de 2-propilzinc (0,5 M en tetrahidrofurano) (1,5 ml) y se continuó agitando en atmósfera de nitrógeno durante 2,5 días. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con metanol al 0 a 3% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente. Se sometió a cromatografía el material obtenido en gel de sílice una segunda vez con acetato de etilo al 10-40% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente, se trituró con dietiléter y se secó a vacío a 45°C, proporcionando el producto.

30 Compuesto 85B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-isopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 85A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,05 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,21 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,34 (m, 4H), 1,12 (d, 6H), 0,92 (s, 6H).

Compuesto 86

40 **N-([3-Cloro-5-fluoro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 86A

3-Fluoro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)benzenosulfonamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3,4-difluorobenzenosulfonamida la 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida y por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el procedimiento para el Compuesto 6A.

Compuesto 86B

3-Cloro-5-fluoro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)benzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 86A el Compuesto 52B en el procedimiento para

el Compuesto 52C.

Compuesto 86C

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

- 5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 86B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,72 (s, 1H), 11,20 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 6,09 (m, 1H), 3,81 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,53 (d, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,16 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

10 **Compuesto 87**

**4-{4-[(4'-Cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}benzamida**

Compuesto 87A

2-(1H-Indol-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 5-hidroxiindol el Compuesto 3G en el procedimiento para el Compuesto 3H.

Compuesto 87B

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

- 20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 87A el Compuesto 3H en el procedimiento para el Compuesto 3I.

Compuesto 87C

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 87B el Compuesto 3I en el procedimiento para el Compuesto 3J.

25 **Compuesto 87D**

**4-{4-[(4'-Cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}benzamida**

- 30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 87C el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G, excepto porque aquí se purificó el producto bruto mediante HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm eluyendo con CH<sub>3</sub>CN al 20-100% frente a ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,40 (br s, 1H), 11,17 (s, 1H), 9,50 (s m a, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,70 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,36 (m, 5H), 7,10 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,70 (br s, 1H), 3,30 (m, 6H), 3,20, 2,95, 2,80 (todos s a, total 6H), 1,86 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 2H).

35 **Compuesto 88**

**4-{4-[(4'-Cloro-1,1'-bifenil-2-il)metil]piperazin-1-il}-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(3-morfolin-4-ilpropil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil}benzamida**

- 40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 87C el Compuesto 1E y por el Compuesto 2A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G, excepto porque aquí se purificó el producto bruto por HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm y eluyendo con CH<sub>3</sub>CN al 20-10% frente a ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,40 (br s, 1H), 11,19 (s, 1H), 9,60 (s m a, 1H), 8,69 (t, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,50 (m, 5H), 7,38 (m, 5H), 7,12 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,38 (br s, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,80 (br s, 1H), 3,40 (m, 4H), 3,30-2,80 (cubierta, 10H), 3,20 (m, 4H), 1,96 (m, 2H).

45 **Compuesto 89**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil}benzamida**

Se preparó este Compuesto sustituyendo por el Compuesto 87C el Compuesto 1E y por el Compuesto 3M el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,15 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,39-7,31 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,38 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,02 (m, 8H), 2,79 (m, 3H), 2,72 (s, 2H), 2,20-2,02 (m, 8H), 1,85 (m, 6H), 1,60 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 90

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(1-metilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 87C el Compuesto 1E y por el Compuesto 4A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,08 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,37-7,31 (m, 4H), 7,06-7,00 (m, 4H), 6,79 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,35 (t, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,05-2,95 (m, 6H), 2,71 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,16 (m, 6H), 2,01 (m, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 91

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-(4-{[4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 6A el Compuesto 11B y por el Compuesto 87C el Compuesto 3J en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,14 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,13 (d, 1H), 3,00 (m, 4H), 2,90 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,15 (m, 6H), 1,94 (s, 2H), 1,37 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 92

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[4-(1,4-dioxan-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-indol-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en Compuesto 11D, usando el Compuesto 87C y el Compuesto 12A en lugar del Compuesto 3J y el Compuesto 11B, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,16 (s, 2H), 8,39 (d, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,38-7,43 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,15 (d, 1H), 4,20-4,28 (m, 2H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,74-3,78 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,23 (s, 4H), 2,14 (s, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 93

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(2-metoxietil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 87C el Compuesto 3J y por el Compuesto 16A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,17 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,14 (d, 1H), 3,51 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,03 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 94

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil}sulfonil)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 87C el Compuesto 3J y por el Compuesto 17A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,20 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (m, 4H), 7,33 (t, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,25 (m, 6H), 3,00 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,18 (s, 2H), 2,01 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,54 (m, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,23 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 95

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-iloxi)benzamida

Compuesto 95A

## 1-(1,3-Difluoropropan-2-il)piperidin-4-amina

5 Se agitaron conjuntamente piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo (0,212 g), 1,3-difluoropropan-2-ona (0,149 g) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,337 g) en dicloroetano a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, se inactivó la reacción con agua (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró. Se trató el residuo con cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 1,323 ml) durante 1 h, proporcionando el compuesto del título en forma de la sal HCl después de concentrar.

## Compuesto 95B

## 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

10 Se suspendieron el Compuesto 95A (0,057 g) y el Compuesto 53A (0,162 g) en dioxano (3 ml) y se calentaron a 105°C durante una noche. Se concentró la reacción, se cargó sobre gel de sílice (GraceResolv 12 g) y se eluyó con un gradiente de metanol a 0,5 a 4%/diclorometano. Se concentraron las fracciones que contenían el producto, se cargaron en C18 (columna Analogix SF25-75 g) y se eluyeron usando un gradiente de acetonitrilo a 30 a 60%/agua. Se repartió el producto entre diclorometano (20 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,10 (s, 1H), 8,88 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,18-8,09 (m, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,91 (d, 3H), 6,53 (d, 2H), 5,98 (d, 1H), 4,64 (dd, 4H), 3,68-3,50 (m, 1H), 3,01 (d, 6H), 2,72 (d, 4H), 2,19 (s, 11H), 1,69 (s, 2H), 1,41 (s, 2H), 0,94 (s, 6H).

## Compuesto 96

20 **N-([5-Cloro-6-([4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 96A

## 5-cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el Compuesto 37C el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

## Compuesto 96B

## N-([5-Cloro-6-([4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 96A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,12 (s m a, 4H), 2,93 (s m a, 2H), 2,38 (s m a, 4H), 2,17 (br m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,86 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

## Compuesto 97

35 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 97A

## 4-(2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el procedimiento para el Compuesto 6A.

## Compuesto 97B

## 3-Nitro-4-(piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida

45 Se disolvió 4-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo en diclorometano (3 ml) y se trató con HCl 1 N en éter (4 ml). Se agitó la reacción durante una noche y se concentró entonces, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 97C

## 4-(1-(2,2-Difluoroetil)piperidin-4-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se agitaron conjuntamente en N,N-dimetilformamida (3 ml) clorhidrato de 3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)bencenosulfonamida (0,100 g), 1,1-difluoro-2-yodoetano (0,063 ml) y diisopropilamina (0,156 ml) y se calentó a 85°C. Se diluyó la reacción con diclorometano (50 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se cargó el residuo en gel de sílice (GraceResolve 12g) y se eluyó usando un gradiente de metanol al 0,5%/diclorometano a metanol al 3%/diclorometano durante 30 minutos, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 97D

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 97B el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 11,54-1127 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,50 (dd, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,15 (dt, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,79 (ddd, 6H), 2,41 (t, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,92 (d, 4H), 1,61 (d, 2H), 1,38 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### 15 Compuesto 98

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

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 53B reemplazando la 1-acetilpiperidin-4-amina por 4-amino-1-ciclopropilpiperidina. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,92 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,23 (m, 7H), 1,93 (m, 5H), 1,77 (m, 1H), 1,55 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,43 (m, 4H).

Compuesto 99

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(1-morfolin-4-ilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 53B reemplazando la 1-acetilpiperidin-4-amina por 1-(4-morfolino)ciclohexanometilamina. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,70 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (m, 3H), 7,19 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,17 (d, 1H), 3,56 (m, 6H), 3,44 (m, 2H), 3,07 (m, 5H), 2,57 (m, 5H), 2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,45 (m, 6H), 1,23 (m, 3H), 0,92 (s, 6H).

Compuesto 100

trans-4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(díciclopropilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Compuesto 100A

trans-4-(Díciclopropilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

Se calentó a reflujo durante 3 horas una suspensión de trans-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo (1 g), tami-ces moleculares de 3Å (1 g), ácido acético (2,67 ml), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (3,74 ml) y cianoborohidru-ro de sodio (0,880 g) en metanol seco (10 ml). Se filtraron los productos insolubles, se alcalinizó la solución resultante con NaOH acuoso (6 M) a pH 14 y se extrajo con éter. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se seca-ron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice 80 g, acetona al 30-100%/hexanos), proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 100B

(trans)-Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-díciclopropilciclohexano-1,4-diamina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 100A el Compuesto 39A en el procedimiento para el Compuesto 39B.

Compuesto 100C

trans-4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(díciclopropilamino)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se agitó durante 3 días a 100°C una suspensión del Compuesto 53A (0,14 g), el Compuesto 100B (0,112 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,310 ml) en dioxano (10 ml). Se concentró el producto y se purificó por HPLC-FI (C8, CH<sub>3</sub>CN al

30-100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,41-8,45 (m, 2H), 8,37 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,48-6,51 (m, 1H), 3,43 (ddd, 1H), 3,03-3,09 (m, 4H), 2,72-2,79 (m, 3H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,11-2,16 (m, 4H), 2,10 (s, 2H), 2,00-2,05 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,89 (s, 1H), 1,86 (s, 3H), 1,62-1,71 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,19-1,29 (m, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,48 (d, 8H).

#### Compuesto 101

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

#### Compuesto 101A

##### 10 2-Hidroxi-6,6-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Se añadió yoduro de cobre(I) (18 g) en éter (200 ml) a un matraz de fondo redondo secado con llama de 500 ml, proporcionando una suspensión. Después de enfriar a -5°C, se añadió gota a gota metil-litio (120 ml, 1,6 M en éter). Después de agitar a -5°C durante 1 hora, se añadió gota a gota 3-metilciclohex-2-enona (5,15 ml) en 15 ml de éter y se agitó la mezcla a -5°C durante 1 hora. Después de enfriar a -78°C, se añadió gota a gota hexametilfosforamida (60 ml). Se añadió carbonocianidato de etilo (23,74 ml). Después de agitar a -78°C durante 20 minutos, se calentó la mezcla hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se vertió la mezcla en agua fría y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con éter (3x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3x 20 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se secaron a vacío. Se añadió el producto bruto a una columna de gel de sílice y se purificó eluyendo con acetato de etilo al 0-10% en hexano.

##### 20 Compuesto 101B

6,6-Dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Se añadió hidruro de sodio (0,5 g) lavado con hexano en diclorometano (100 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml, proporcionando una suspensión. Después de enfriar a -5°C, se añadió el Compuesto 101A (2,0 g). Después de agitar a -5°C durante 30 minutos, se enfrió la mezcla a -78°C. Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,2 ml). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió lentamente agua a la mezcla y se extrajo entonces la capa acuosa con diclorometano (2x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NH<sub>4</sub>Cl saturado y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron.

#### Compuesto 101C

2-(4-Clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de etilo

30 Se añadió el Compuesto 101B (2,9 g), ácido 4-clorofenilborónico (2,2 g) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0,05 g) en 1,2-dimetoxietano/metanol (2:1, 10 ml) a un tubo de microondas de 25 ml, proporcionando una solución. Se añadió entonces fluoruro de cesio (4 g). Se agitó la mezcla de reacción a 150°C a (100W) en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos. Después de retirar los disolventes, se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2x). Se secaron las capas orgánicas combinadas con MgSO<sub>4</sub>. Después de filtrar, se purificó el producto bruto mediante cromatografía en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 50-100%/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético.

#### Compuesto 101D

(2-(4-Clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-enil)metanol

40 Se dispuso hidruro de litio y aluminio (1 g) en éter (20 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml, proporcionando una suspensión. Se añadió lentamente con jeringuilla el Compuesto 101C (1 g) disuelto en éter (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después de enfriar a 0°C, se inactivó la reacción con agua. Se usó éter (2x 10 ml) para extraer el producto. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-15% en hexano.

#### Compuesto 101E

##### 45 2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se añadió trietilamina (1 ml) a una solución a 0°C del Compuesto 101D (0,43 g) en diclorometano (5 ml). Se añadió entonces lentamente cloruro de metanosulfonilo (0,134 ml). Después de 5 minutos, se añadió el Compuesto 15F (0,61 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía ultrarrápida en sílice con acetato de etilo de 0 a 25% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

#### Compuesto 101F

Ácido 2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Se añadieron hidróxido de litio hidratado (15 mg) y el Compuesto 101E (45 mg) en dioxano/agua (2:1) (2 ml) a un tubo de microondas de 5 ml, proporcionando una suspensión. Se calentó la mezcla a 30°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 20 minutos. Después de enfriar y neutralizar con HCl, se añadió el producto bruto a una columna de HPLC Prep. y se eluyó con acetonitrilo al 20-80%/agua con 0,1% de ácido trifluoroacético.

Compuesto 101G

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-6,6-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 101F el Compuesto 3J y por el Compuesto 1F el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 11,47 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,31 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,02 (d, 2H), 6,65 (m, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,15 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,97 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,70 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,44 (m, 2H), 1,26 (m, 3H), 1,16 (m, 6H).

**Compuesto 102**

**N-({5-Bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 102A

(4-Etilmorfolin-3-il)metanol

Se trataron morfolin-3-ilmetanol (500 mg) y yodoetano (666 mg) en N,N-dimetilformamida con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,1 g) durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 102B

5-Bromo-6-((4-etilmorfolin-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 12A reemplazando 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y (1,4-dioxan-2-il)metanol por 5-bromo-6-fluoropiridin-3-sulfonamida y el Compuesto 102A, respectivamente.

Compuesto 102C

N-({5-Bromo-6-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D, usando el Compuesto 102B en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,62 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,39-4,50 (m, 1H), 3,78-3,90 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,59-3,00 (m, 4H), 2,20-2,39 (m, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,99-1,11 (m, 3H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 103**

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 103A

4-((4-Etilmorfolin-3-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 12A reemplazando por (1,4-dioxan-2-il)metanol el Compuesto 102A.

Compuesto 103B

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-etilmorfolin-3-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el Compuesto 11D, usando el Compuesto 103A en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,99-8,06 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,23 (dd,

1H), 3,81 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,49-3,63 (m, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,92 (s, 1H), 2,81 (s, 4H), 2,54 (s, 1H), 2,25 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,00 (t, 3H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 104

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

Se trataron el Compuesto 78 (20 mg) y dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (10 mg) en dicloroetano (2 ml) con NaCNBH<sub>3</sub> (9,74 mg) durante una noche. Se añadieron dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (20 mg) e isopropóxido de titanio (IV) (0,05 ml) adicionales. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC de fase inversa en una columna C18, usando un gradiente de acetonitrilo al 35-60% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal del ácido trifluoroacético en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 50%. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,44-7,58 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,85 (d, 2H), 3,71 (d, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,08 (s, 5H), 2,54-2,96 (m, 5H), 2,06-2,42 (m, 5H), 1,96 (s, 2H), 1,77 (d, 1H), 1,53-1,66 (m, 1H), 1,29-1,51 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 105

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

20 Compuesto 105A

(S)-1-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (S)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por dihidro-2H-piran-4(3H)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

25 Compuesto 105B

(S)-1-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-3-amina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 105A el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

Compuesto 105C

30 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3S)-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-3-il]amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 105B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 8,68 (br s, 1H), 8,54 (br s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,65 (m, 5H), 1,50 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 106

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

40 Compuesto 106A

5-Bromo-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina el Compuesto 3L en el procedimiento para el Compuesto 61A.

Compuesto 106B

45 5-Ciano-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 106A el Compuesto 36B en el procedimiento para el Compuesto 36C.

## Compuesto 106C

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((5-ciano-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 106B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,81 (dd, 2H), 3,25 (m, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,53 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,91 (s, 6H).

## Compuesto 107

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

## Compuesto 107A

3-Nitro-4-(4-aminotiormofolin-1,1-dióxido)benzenosulfonamida

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1,1-dióxido de 4-aminotiormofolina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## Compuesto 107B

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

- 20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 107A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,48 (m, 4H), 3,23 (m, 4H), 3,05 (s, 4H), 2,73 (d, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

## Compuesto 108

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

## Compuesto 108A

4-((4-Aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-(aminometil)tetrahidro-2H-piran-4-amina la (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

- 30 Compuesto 108B

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

- 35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 108A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,55 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,75-7,77 (m, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, J = 8,85 Hz, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,59-3,71 (m, 6H), 3,01 (s, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,15-2,19 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,71-1,74 (m, 2H), 1,59-1,61 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

## Compuesto 109

- 40 **trans-4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-(5-ciano-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 109A

trans-5-Bromo-6-(4-morfolinociclohexiloxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 9B el Compuesto 3L en el procedimiento para el Compuesto 61A.

- 45 Compuesto 109B

trans-5-Ciano-6-(4-morfolinociclohexilamino)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 109A el Compuesto 36B en el procedimiento para el Compuesto 36C.

Compuesto 109C

- 5 trans-4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 109B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,28 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,73 (m, 4H), 2,16 (m, 6H), 1,90 (m, 6H), 1,40 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 110**

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

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 52B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,18 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 111**

- 20 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[(1S,3R)-3-morfolin-4-ilciclopentil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 111A

(1S,3R)-3-(terc-Butoxicarbonilamino)ciclopentilcarbamato de bencilo

25 Se combinaron ácido (1S,3R)-3-(terc-butoxicarbonilamino)ciclopentanocarboxílico (1,03 g), difenilfosforilazida (DPPA, 1,00 ml), trietilamina (0,929 ml) y alcohol bencílico (0,931 ml) en tolueno (10 ml) y se agitó a 100°C durante 24 horas. Se enfrió la solución y se sometió a cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 10%/hexanos, proporcionando el producto puro.

Compuesto 111B

(1S,3R)-3-Aminociclopentilcarbamato de bencilo

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 111A el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

Compuesto 111C

(1S,3R)-3-Morfolinociclopentilcarbamato de bencilo

35 Se agitó a 70°C durante 24 horas una solución del Compuesto 111B (400 mg), 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (0,246 ml) y trietilamina (0,595 ml) en N,N-dimetilformamida (6 ml). Se enfrió la solución y se vertió en acetato de etilo (200 ml). Se extrajo la solución con 3x agua, se lavó con salmuera, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice usando metanol al 10%/acetato de etilo, proporcionando el producto puro.

Compuesto 111D

(1S,3R)-3-Morfolinociclopentanamina

40 Se añadieron el Compuesto 111C (300 mg) y etanol (20 ml) a Pd(OH)<sub>2</sub>-C húmedo al 20% (60,0 mg) en un frasco a presión de 50 ml y se agitó durante 8 horas a 207 kPa. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y se condensó, proporcionando el producto.

Compuesto 111E

- 45 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[(1S,3R)-3-morfolin-4-ilciclopentil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 111D el

Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,60 (br s, 4H), 3,06 (br s, 4H), 2,73 (br s, 3H), 2,48 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 2,07 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

## 5 Compuesto 112

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morfolin-4-ilcicloptil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 112A

(1R,3S)-3-Aminocicloptilcarbamato de terc-butilo

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 111A el Compuesto 111C en el procedimiento para el Compuesto 111D.

Compuesto 112B

(1R,3S)-3-Morfolinocicloptilcarbamato de terc-butilo

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 112A el Compuesto 111B en el procedimiento para el Compuesto 111C.

Compuesto 112C

(1R,3S)-3-Morfolinocicloptanamina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 112B el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

20 Compuesto 112D

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-morfolin-4-ilcicloptil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 112C el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,35 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,02 (dd, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,61 (br s, 4H), 3,06 (br s, 4H), 2,73 (br s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 2,06 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

## Compuesto 113

30 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(morfolin-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 113A

2-((2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

35 Compuesto 113B

2-((4-(N-(2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 113A el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G, con la excepción de que el producto se purificó en una columna de gel de sílice eluida con metanol al 4% en diclorometano.

Compuesto 113C

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(morfolin-2-ilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 113B el Compuesto 66B en el procedimiento para el Compuesto 66C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,00 (d, 1H),

7,80 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49-7,46 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,70 (t, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,98 (td, 1H), 2,86 (t, 1H), 2,73 (s, 2H), 2,20-2,12 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 114

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

Compuesto 114A

3-Nitro-4-((tetrahidrofuran-3-il)metilamino)benzenosulfonamida

- 10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3-aminometil-tetrahidrofurano la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 114B

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

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 114A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 11,42 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,71 (t, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,38 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,25-2,00 (m, 6H), 1,98 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 115

- 20 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({1-[cis-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 115A

cis-1-(3-Fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo

- 25 Se preparó el compuesto del título en forma de un racemato del diastereómero cis sustituyendo por piperidin-4-ilcarbamato de terc-butilo el piperidin-4-ol y por 3-fluorodihidro-2H-piran-4(3H)-ona (preparada mediante el método descrito en el documento US2005/0101628A1, incorporado en esta memoria como referencia) la dihidro-2H-piran-4(3H)-ona en el procedimiento para el Compuesto 84A.

Compuesto 115B

cis-1-(3-Fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-amina

- 30 Se disolvió el Compuesto 115A (0,29 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 ml), se añadió entonces HCl 4 N en dioxano (4 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó la reacción con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y se añadió entonces NaOH acuoso 4 N (5 ml). Después de agitar y separar las capas, se saturó la capa acuosa con NaCl sólido y se extrajo con más CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y concentrar, se usó la amina sin purificación adicional.

- 35 Compuesto 115C

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({1-[cis-3-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 115B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,43 (d a, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,70 (m m a, 1H), 3,50, 3,40, 3,30 (todos m, total 5H), 3,05, 3,00 (ambos m m a, total 5H), 2,74 (s, 2H), 2,55 (m m a, 1H), 2,18 (br m, 6H), 1,95 (m, 4H), 1,88 (ddd, 1H), 1,63 (m m a, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 116

- 45 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-ilazetidín-3-il)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 116A

## 1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidín-3-amina

Se agitaron conjuntamente en diclorometano (5 ml) durante una noche azetidín-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,46 g), dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,29 g) y triacetoxiborohidruo de sodio (0,85 g). Se vertió la reacción en diclorometano (50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,75 a 7,5%/diclorometano durante 20 minutos proporcionó el intermedio protegido con Boc. El tratamiento con HCl (4,0 M en dioxano, 2 ml) y metanol (1 ml) durante 1 hora proporcionó el compuesto del título después de concentrar en forma de sal di-HCl.

## Compuesto 116B

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidín-3-il]amino}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirroló[2,3-b]piridín-5-iloxi)benzamida

Se desgasificó con nitrógeno durante 30 segundos una suspensión de 2-(1H-pirroló[2,3-b]piridín-5-iloxi)-N-(4-cloro-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazinil)benzamida (0,180 g), 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)azetidín-3-amina (0,078 g) y trietilamina (0,159 ml) en dioxano (2 ml) y después se selló. Se calentó la reacción a 110°C. Después de agitar durante 16 horas, se añadieron más trietilamina (10 equivalentes totales) y dimetilsulfóxido (1 ml) y se agitó la reacción durante 18 horas adicionales a 110°C. Se enfrió la reacción, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,75 a 7,5%/diclorometano (flujo= 36 ml/minuto) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,47 (dd, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,90-6,78 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,47-4,23 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (s, 8H), 1,95 (s, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,38 (s, 2H), 1,24 (s, 4H), 0,92 (s, 6H).

## Compuesto 117

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydrofuran-3-il)azetidín-3-il]amino}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirroló[2,3-b]piridín-5-iloxi)benzamida

## Compuesto 117A

## 1-(Tetrahydrofuran-3-il)azetidín-3-amina

Se agitaron conjuntamente en diclorometano (5 ml) azetidín-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,550 g), dihidrofuran-3(2H)-ona (0,412 g) y triacetoxiborohidruo de sodio (1,015 g). Después de agitar durante una noche, se vertió la reacción en solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (25 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,5 a 7,5%/diclorometano durante 30 minutos proporcionó 1-(tetrahydrofuran-3-il)azetidín-3-ilcarbamato de terc-butilo. Se trató el material resultante con HCl/dioxano durante 1 hora, y se concentró entonces proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 117B

## 3-Nitro-4-(1-(tetrahydrofuran-3-il)azetidín-3-ilamino)benzenosulfonamida

Se calentaron a 60°C 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,084 g), 1-(tetrahydrofuran-3-il)azetidín-3-amina (0,090 g) y trietilamina (0,266 ml) en tetrahydrofuran (3 ml). Después de agitar durante 4 horas, se enfrió la reacción, se retiró el tetrahydrofuran y se repartió el residuo entre diclorometano (200 ml) y agua (20 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 117C

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydrofuran-3-il)azetidín-3-il]amino}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirroló[2,3-b]piridín-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 117B el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,39-9,79 (m, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,15 (dd, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,54 (dd, 2H), 5,99 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,01-3,73 (m, 4H), 3,66 (d, 2H), 3,08 (s, 6H), 2,76 (s, 2H), 2,21 (s, 6H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,64 (s, 2H), 1,42 (d, 2H), 0,93 (s, 6H).

## Compuesto 118

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-(((3R)-1-tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidín-3-il)metil}amino}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirroló[2,3-b]piridín-5-iloxi)benzamida

**Compuesto 118A**

(R)-(1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo

5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (S)-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por dihidro-2H-piran-4(3H)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

**Compuesto 118B**

(R)-(1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metanamina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 118A el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

**10 Compuesto 118C**

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

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 118B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,57 (s, 1H), 8,59 (br s, 1H), 8,45 (br s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 6,90 (br s, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,22 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 3,02 (m, 5H), 2,73 (m, 3H), 2,59 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,94 (s, 6H).

**Compuesto 119**

20 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

25 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D, usando el Compuesto 75F y el Compuesto 37D en lugar del Compuesto 3J y el Compuesto 11B, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,41-7,59 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,37-6,43 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,73-3,82 (m, 2H), 3,54-3,63 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,16-2,39 (m, 5H), 1,94 (s, 2H), 1,79-1,93 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Compuesto 120**

**2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida**

**30 Compuesto 120A**

trans-4-(Aminometil)ciclohexanol

Se trató ((1R,4R)-4-hidroxiciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (1 g) en diclorometano (10 ml) con ácido trifluoroacético (5 ml) a 0°C durante 10 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético.

**35 Compuesto 120B**

2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

40 Se calentó a 150°C en un sintetizador de microondas Biotage Initiator durante 1,5 horas una mezcla del Compuesto 53A (211 mg), el Compuesto 120A (104 mg) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,3 ml) en dimetilsulfóxido (2 ml) y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 40-60% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal de ácido trifluoroacético en diclorometano (30 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 50%. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>anhidro, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,61 (t, 1H), 8,53-8,58 (m, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,76-7,83 (m, 1H), 7,47-7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07-7,11 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,82-4,99 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,26-3,31 (m, 2H), 3,23 (t, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,10-2,28 (m, 6H), 2,05 (dd, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,84 (t, 2H), 1,52-1,76 (m, 2H), 1,41-1,51 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,95-1,25 (m, 4H), 0,92 (s, 6H)

**Compuesto 121**

**2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((cis-4-metoxiciclohexil)metoxi)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida**

Compuesto 121A

(4-Metoxiciclohexil)metanol

- 5 Se trató el ácido 4-metoxiciclohexanocarboxílico (7 g) en tetrahidrofurano (20 ml) con complejo de borano-tetrahidrofurano 1 M (en tetrahidrofurano) (100 ml) durante una noche. Se concentró la mezcla y se disolvió el residuo en metanol (100 ml) y HCl concentrado (10 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y se concentró. Se disolvió el residuo en diclorometano y se lavó con agua. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

10 Compuesto 121B

4-((4-Metoxiciclohexil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 12A reemplazando (1,4-dioxan-2-il)metanol con el Compuesto 121A.

Compuesto 121C

15 4-((cis-4-Metoxiciclohexil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

La separación de la mezcla cis y trans del Compuesto 121B en una HPLC de fase inversa (gradiente: acetonitrilo al 40-55% en TFA al 0,1% en agua durante 25 minutos) proporcionó el compuesto del título.

Compuesto 121D

20 2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-((cis-4-metoxiciclohexil)metoxi)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

- Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D, usando el Compuesto 121C en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96-8,07 (m, 2H), 7,48-7,56 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,39 (s, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,09 (s, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,09-2,34 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,78-1,86 (m, 3H), 1,54 (dd, 2H), 1,28-1,46 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 122****Cis-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(ciclopropilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 122A

30 cis-4-(Ciclopropilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-oxociclohexilcarbamato de terc-butilo el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por ciclopropilamina el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 122B

35 Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de cis-N<sup>1</sup>-ciclopropilciclohexano-1,4-diamina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 122A el Compuesto 39A en el procedimiento para el Compuesto 39B.

Compuesto 122C

40 cis-4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(ciclopropilamino)ciclohexil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 122B el Compuesto 100B en el procedimiento para el Compuesto 100C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,67 (t, 2H), 7,43 (t, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,26 (t, 2H), 2,10-2,16 (m, 4H), 2,06 (ddd, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,61-1,71 (m, 5H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,39-0,44 (m, 4H).

**Compuesto 123**

**trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]amino)fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 123A

trans-4-(Tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

- 5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por trans-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por dihidro-2H-piran-4(3H)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 123B

Bis(2,2,2-trifluoroacetato) de trans-N<sup>1</sup>-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ciclohexano-1,4-diamina

- 10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 123A el Compuesto 39A en el procedimiento para el Compuesto 39B.

Compuesto 123C

trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ciclohexil]amino)fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 123B el Compuesto 100B en el procedimiento para el Compuesto 100C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,01 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,67-7,69 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,01 (d, 2H), 3,44-3,49 (m, 1H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,01-3,09 (m, 5H), 2,85 (t, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,27 (t, 2H), 2,13-2,18 (m, 4H), 2,05 (t, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,44-1,50 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,25-1,34 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).
- 20

**Compuesto 124****trans-N-({5-Bromo-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)oxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 124A

- 25 trans-4-Morfolinociclohexanol

Se disolvieron trans-4-aminociclohexanol (0,5 g), 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (1,07 g) y trietilamina (2,42 ml) en acetonitrilo anhidro (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante una noche. Se retiró el disolvente orgánico a vacío. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol al 7-10% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

- 30 Compuesto 124B

trans-5-Bromo-6-(4-morfolinociclohexiloxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 124A el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 36A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 124C

- 35 trans-N-({5-Bromo-6-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)oxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 124B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 125****trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metoxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 45 Compuesto 125A

4-(((trans)-4-Metoxiciclohexil)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

La separación de la mezcla *cis* y *trans* del Compuesto 121B en una HPLC de fase inversa proporcionó el compuesto del título.

Compuesto 125B

5 **trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(4-metoxiciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D usando el Compuesto 125A en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96-8,09 (m, 2H), 7,51 (dd, 3H), 7,32-7,39 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,00-3,15 (m, 5H), 2,83 (s, 2H), 2,09-2,36 (m, 6H), 2,03 (d, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 1,73 (s, 1H), 1,39 (t, 2H), 1,02-1,17 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 126**

**4-([4-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonil)-2-nitrofenoxi]metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo**

Compuesto 126A

15 4-Fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se trató 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-etilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (5 ml) con LiAlH<sub>4</sub> 1,0 N en THF (2,54 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (0,6 ml) gota a gota a la mezcla de reacción, seguida de NaOH acuoso 2 N (0,2 ml). Se agitó la reacción durante otra hora. Se retiró el sólido mediante filtración a través de un paquete de Celite y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el producto.

Compuesto 126B

4-Fluoro-4-((2-nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 126A por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en Compuesto 24A.

25 Compuesto 126C

4-([4-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]amino)sulfonil)-2-nitrofenoxi]metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato]oxi]benzamida de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 126B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,36 (s, 2H), 8,02-8,06 (m, 2H), 7,49-7,53 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,83-3,85 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,33 (s, 2H), 2,27-2,32 (m, 4H), 2,13-2,16 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,83-1,92 (m, 2H), 1,67-1,75 (m, 2H), 1,38-1,41 (m, 11H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 127**

35 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 126C el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (s, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,30 (dd, 1H), 6,26 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,10-3,13 (m, 2H), 2,91-3,00 (m, 6H), 2,73 (s, 2H), 1,96-2,02 (m, 4H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 128**

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

Compuesto 128A

45 4-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por piperazin-1-carboxilato de terc-butilo la morfolina y por dihidro-2H-piran-4(3H)-ona el 4-oxociclohexilcarbamato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 39A.

## Compuesto 128B

Diclorhidrato de 1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazina

5 Se añadió HCl (25 ml, 2 M en éter) a una solución del Compuesto 128A (3,92 g) en éter y se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a temperatura ambiente. Se filtró el producto sólido, se secó y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Compuesto 128C

trans-4-(4-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)ciclohexilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 128B la morfolina en el procedimiento para el Compuesto 39A.

## 10 Compuesto 128D

Tris(2,2,2-trifluoroacetato) de trans-4-(4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il)ciclohexanamina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 128C el Compuesto 39A en el procedimiento para el Compuesto 39B.

## Compuesto 128E

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

20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 128D el Compuesto 100B en el procedimiento para el Compuesto 100C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 9,28-9,32 (m, 1H), 8,44 (t, 1H), 8,34-8,39 (m, 2H), 8,10-8,14 (m, 1H), 7,66-7,69 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (t, 1H), 6,73-6,77 (m, 1H), 6,52-6,55 (m, 1H), 6,49-6,52 (m, 1H), 3,99-4,06 (m, 2H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,03-3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,62 (s, 8H), 2,24-2,29 (m, 3H), 2,10-2,16 (m, 5H), 2,05 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,92 (s, 2H), 1,70 (d, 2H), 1,57 (td, 2H), 1,34-1,43 (m, 4H), 1,20-1,30 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

## Compuesto 129

25 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 129A

(1-(1,3-Difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metanol

30 Se agitó conjuntamente en diclorometano una suspensión de piperidin-4-ilmetanol (0,250 g), triacetoxiborohidruro de sodio (0,690 g) y 1,3-difluoropropan-2-ona (0,245 g). Después de agitar durante una noche, se vertió la reacción en una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y se agitó durante 15 minutos. Se extrajo la reacción con diclorometano (3 x 25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,75 a 3%/diclorometano proporcionó el compuesto del título.

## Compuesto 129B

## 35 4-((1-(1,3-Difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Se añadió hidruro de sodio (0,056 g) a una solución de (1-(1,3-difluoropropan-2-il)piperidin-4-il)metanol (0,068 g) en tetrahidrofurano (1 ml) y se agitó la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,077 g) en una porción y se continuó agitando durante 1 hora. Se vertió la reacción en agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano. Se ajustó el pH de la capa acuosa a pH ~8 y se extrajo con diclorometano (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 129C

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il]metoxi)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 129B el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 11,47-10,98 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,50 (dd, 3H), 7,36 (t, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,62 (dd, 4H), 4,06 (d, 2H), 3,18-2,71 (m, 11H), 2,20 (d, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,73 (d, 3H), 1,35 (d, 4H),

0,92 (s, 6H).

**Compuesto 130**

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

5 Compuesto 130A

(R)-1-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por dihidro-2H-piran-4(3H)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A.

10 Compuesto 130B

(R)-1-(Tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-amina

Se enfrió en un baño de hielo en atmósfera de nitrógeno una solución del Compuesto 130A (550 mg) en diclorometano (25 ml). Se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (8,333 ml) y se agitó la reacción durante 2 horas. Se obtuvo el producto mediante concentración y secado a alto vacío.

15 Compuesto 130C

(R)-3-Nitro-4-(1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilamino)benzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 130B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 130D

20 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3R)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il]pirrolidin-3-il]amino}fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se añadió clorhidrato de N<sup>1</sup>-((etilimino)metileno)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilpropano-1,3-diamina (60,4 mg) a una solución del Compuesto 3J (90 mg), el Compuesto 130C (64,2 mg), trietilamina (0,077 ml) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (38,5 mg) en una mezcla de diclorometano (5 ml) y N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se concentró a alto vacío y se purificó el producto bruto por cromatografía en fase inversa con tampón de acetato de amonio/acetonitrilo. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,65-7,67 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,73-2,80 (m, 4H), 2,68-2,72 (m, 1H), 2,36 (c, 1H), 2,11-2,30 (m, 9H), 1,97 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 3H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

30 **Compuesto 131**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(3R)-1-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 131A

(3R)-1-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2,2-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 131B

(3R)-1-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-amina

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 131A el Compuesto 130A en el procedimiento para el Compuesto 130B.

Compuesto 131C

4-((3R)-1-(2,2-Dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 131B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## Compuesto 131D

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

- 5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 131C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (d, 1H), 9,28 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,71-2,82 (m, 5H), 2,37-2,44 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 3H), 2,14 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,32-1,49 (m, 4H), 1,28 (d, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

10 **Compuesto 132**

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

## Compuesto 132A

(S)-1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por dihidro-2H-piran-4(3H)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A.

## Compuesto 132B

(S)-1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-amina

- 20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 132A el Compuesto 130A en el procedimiento para el Compuesto 130B.

## Compuesto 132C

(S)-3-Nitro-4-(1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilamino)benzenosulfonamida

- 25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 132B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## Compuesto 132D

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

- 30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 132C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,04 (m, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,68-2,80 (m, 5H), 2,36 (m, 1H), 2,09-2,29 (m, 9H), 1,97 (s, 2H), 1,62-1,72 (m, 3H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Compuesto 133**

- 35 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 133A

(3S)-1-(2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2,2-dimetildihidro-2H-piran-4(3H)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A.

## Compuesto 133B

(3S)-1-(2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-amina

- 45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 133A el Compuesto 130A en el procedimiento para el Compuesto 130B.

## Compuesto 133C

4-(3S)-(1-(2,2-Dimetiltetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 133B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## 5 Compuesto 133D

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 133C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (d, 1H), 9,28 (m, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,71-2,82 (m, 5H), 2,37-2,44 (m, 2H), 2,19-2,29 (m, 3H), 2,14 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,66 (m, 2H), 1,33-1,48 (m, 4H), 1,28 (d, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

## Compuesto 134

15 **4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((4-metilmorfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 134A

4-(Morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas una solución del Compuesto 113A (0,8 g) en diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (10 ml). Se evaporaron los disolventes y se trituró el residuo con dietiléter. Se disolvió el sólido resultante en solución acuosa de carbonato de sodio al 5% (20 ml). Se concentró la solución hasta sequedad y se trituró el sólido resultante con una solución de metanol al 10% en diclorometano varias veces. La evaporación de los disolventes orgánicos proporcionó el compuesto del título.

## Compuesto 134B

25 4-((4-Metilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se añadieron carbonato de sodio (64 mg) y yoduro de metilo (78 mg) a una solución del Compuesto 134A (158 mg) en N,N-dimetilformamida anhidra (4 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, se evaporó la mezcla hasta sequedad. Se absorbió entonces el producto bruto sobre gel de sílice (6 g) y se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

## 30 Compuesto 134C

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 134B el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,67 (dt, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 3,71 (m, 1H), 2,49 (d, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (m, 4H), 2,03 (dt, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,90 (t, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

## Compuesto 135

40 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-((4-(2-metoxietil)morfolin-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 135A

4-((4-(2-Metoxietil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por bromuro de 2-metoxietilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

## 45 Compuesto 135B

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 135A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 12,98 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,70 (dt, 1H), 3,51 (t, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,95 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,57 (t, 2H), 2,27-2,07 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 136

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

Compuesto 136A

10 4-((4-Acetilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por anhídrido acético el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

Compuesto 136B

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

20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 136A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,73 (dd, 1H), 3,93-3,65 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 4H), 3,12 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,57 (t, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,27-2,07 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 137

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[trans-4-(fluorometil)-1-oxetan-3-il]pirrolidin-3-il]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 137A

25 4-Fluorobut-2-enoato de etilo

30 Se trató gota a gota 2-fluoroacetato de etilo (21,0 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) a -78°C durante 45 min con una solución de hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml), manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C. Se continuó agitando a -78°C durante 30 minutos y se añadió entonces (carbetoximetil)trifenilfosforano (70,0 g) en una porción. Se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente a la mezcla de reacción agitando durante una noche. Se inactivó entonces con metanol, se filtró y se concentró, proporcionando el producto en forma de una mezcla de isómeros (E/Z = 3:1).

Compuesto 137B

trans-1-Bencil-4-(fluorometil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

35 Se enfrió a 0°C una mezcla de N-bencil-1-metoxi -N-((trimetilsilil)metil)metanamina (4,5 g) y Compuesto 137A (2,5 g) en diclorometano (50 ml), se trató gota a gota con ácido trifluoroacético (0,15 ml), se agitó durante 4 horas a 0°C y se neutralizó con solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Se vertió la mezcla en un embudo separador y se separaron las capas. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 0-20% en hexanos como eluyente, proporcionando ambos isómeros cis y trans del producto. Solo los diastereómeros trans se llevaron a las siguientes etapas.

40 Compuesto 137C

trans-4-(Fluorometil)pirrolidin-3-carboxilato de etilo

Se trató el Compuesto 137B (0,83 g) en etanol (9 ml) con Pd/C al 10% (0,208 g) y formiato de amonio (1,97 g), se calentó a reflujo durante 1,5 horas, se concentró, se disolvió en diclorometano, se filtró a través de una almohadilla de Celite aclarando con diclorometano y se concentró, proporcionando el producto.

45 Compuesto 137D

trans-4-(Fluorometil)pirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-bencil-3-etilo

Se trató el Compuesto 137C (0,44 g) en dioxano (4 ml) y agua (4 ml) a 0°C secuencialmente con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,89 g) y cloroformiato de bencilo (0,48 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 3 horas y se dejó calentar entonces

lentamente a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 10-25% en hexanos como eluyente, proporcionando el producto.

Compuesto 137E

5 **Ácido trans-1-(benciloxicarbonil)-4-(fluorometil)pirrolidin-3-carboxílico**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 137D el Compuesto 15G en el procedimiento para el Compuesto 15H.

Compuesto 137F

trans-3-(Fluorometil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo

- 10 Se trató gota a gota el Compuesto 137E (0,563 g) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C con una solución de borano 1 M en tetrahidrofurano (4 ml), se agitó durante 3 horas y se inactivó lentamente entonces con una solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, proporcionando el producto.

Compuesto 137G

15 **trans-3-(Fluorometil)-4-((2-nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 137F el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 137H

trans-4-((4-(Fluorometil)pirrolidin-3-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 20 Se trató el Compuesto 137G (0,232 g) en ácido acético (2,5 ml) con ácido bromhídrico (al 33% en peso de ácido acético) (0,875 ml) a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se concentró. Se desalcalinizó el producto usando una columna MEGA BE-SCX con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 1:1 como eluyente para el ácido bromhídrico y ácido acético. Se liberó el producto de la columna con (amoníaco 7 M en metanol) al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente.

Compuesto 137I

25 **trans-4-((4-(Fluorometil)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 137H el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 137J

30 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([trans-4-(fluorometil)-1-oxetan-3-il]pirrolidin-3-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 137I el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,45 (m, 6H), 4,21 (d, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,72 (m, 5H), 2,31 (m, 9H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

35 **Compuesto 138**

**4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 138A

Metanosulfonato de (4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metilo

- 40 Se agitó a 0°C durante 2 horas una mezcla del Compuesto 37C (1,4 g), cloruro de metanosulfonilo (1,054 ml), trietilamina (2,99 ml) y 4-dimetilaminopiridina (0,051 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml), se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos, proporcionando el producto.

Compuesto 138B

2-((4-Fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metil)isoindolin-1,3-diona

- 45 Se calentó a 150°C durante una noche una mezcla del Compuesto 138A (1,8 g) y ftalimida de potasio (2,356 g) en

N,N-dimetilformamida (30 ml), se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos, proporcionando el producto.

Compuesto 138C

5 (4-Fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina

Se calentó a 70°C durante una noche una mezcla del Compuesto 138B (1,4 g) e hidrazina (1,548 ml) en etanol (40 ml), se enfrió a temperatura ambiente, se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml) y se retiró el sólido por filtración. Se concentró el filtrado y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/metanol/NH<sub>4</sub>OH 100:5:1, proporcionando el producto.

10 Compuesto 138D

4-((4-Fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se calentó a 70°C durante una noche una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,44 g), el Compuesto 138C (0,266 g) y trietilamina (1,11 ml) en tetrahidrofurano (10 ml), se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos, proporcionando el producto.

15

Compuesto 138E

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

20

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 138D el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,48-7,54 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,70-3,77 (m, 4H), 3,50-3,55 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,14-2,20 (m, 6H), 1,76-1,84 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 139**

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

Compuesto 139A

4-(4-(N-(2-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoi]-2-nitrofenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

30 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 53B reemplazando 1-acetilpiperidin-4-amina por éster terc-butílico del ácido 4-amino-piperidin-1-carboxílico.

Compuesto 139B

2-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)fenil)sulfonil]benzamida

35 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución enfriada (0°C) del Compuesto 139A (960 mg) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla a la temperatura durante 3 horas. Se concentró entonces la mezcla a vacío, se disolvió el residuo en diclorometano (200 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la mezcla y la evaporación del disolvente del filtrado proporcionó el compuesto del título.

Compuesto 139C

40 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[(1-oxetan-3-il)piperidin-4-il]amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

45

Se añadieron oxetan-3-ona (50,8 mg) y MP-cianoborohidruro (2,15 mmol/g, 150 mg) a una solución del Compuesto 139B (120 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y ácido acético (1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado, se cargó el residuo en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con NH<sub>3</sub> 7 N en metanol al 5-10% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,62 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,43 (t, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,44 (m, 3H), 3,04 (m, 5H), 2,73 (s, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,12 (m, 11H), 1,61 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (m, 6H).

**Compuesto 140**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-[(1-ciclobutilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

5 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 139C reemplazando la oxetan-3-ona por ciclobutanona. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,02 (m, 3H), 6,64 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,74 (m, 1H), 2,97 (m, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,15 (m, 15H), 1,67 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 141****4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-[(1-(2,2-dimetiltetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

10 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 139C reemplazando la oxetan-3-ona por 2,2-dimetiltetrahidropiran-4-ona. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (s, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 6,65 (m, 2H), 6,35 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,56 (d, 3H), 3,89 (m, 3H), 3,67 (m, 6H), 3,45 (m, 2H), 3,04 (m, 3H), 2,75 (m, 3H), 2,14 (m, 3H), 1,71 (m, 5H), 1,16 (s, 9H).

**15 Compuesto 142****4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-[(3S)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 142A

(S)-1-Ciclopropilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

20 Se combinaron (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (415 mg), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (1,8 ml) y tamices moleculares (500 mg) en metanol (4,5 ml). Se añadió ácido acético (1,3 ml), seguido de cianoborohidruro de sodio (420 mg). Se calentó a reflujo la mezcla resultante durante 4 horas. Se separó por filtración el material insoluble y se alcalinizó la reacción a pH 14 con la adición de una solución acuosa de NaOH 6 M. Se extrajo la solución tres veces con dietiléter, se secaron los extractos combinados sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, obteniendo un aceite que se purificó por cromatografía ultrarrápida, eluyendo en primer lugar con diclorometano al 100%, seguido de metanol al 5%/diclorometano y metanol al 10%/diclorometano.

Compuesto 142B

(S)-1-Ciclopropilpirrolidin-3-amina

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 142A el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

Compuesto 142C

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

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 142B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (s, 1H), 8,51 (m, 2H), 8,30 (m, 1H), 8,00 (br s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,97 (br s, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,36 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,00 (m, 5H), 2,74 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,78 (br s, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,92 (s, 6H), 0,39 (m, 4H).

**Compuesto 143****40 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(1-tetrahidrofuran-3-il)piperidin-4-il]amino]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

45 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 139C reemplazando la oxetan-3-ona por 3-oxotetrahidrofurano. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,05 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,29 (m, 3H), 3,73 (m, 6H), 3,09 (m, 4H), 2,76 (m, 2H), 2,05 (m, 8H), 1,68 (m, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Compuesto 144****4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-[(3R)-1-ciclopropilpirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 144A

(R)-1-Ciclopropilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo el (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 142A.

Compuesto 144B

5 (R)-1-Ciclopropilpirrolidin-3-amina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 144A el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

Compuesto 144C

10 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3R]-1-ciclopropilpirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 144B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 8,53 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,00 (m, 5H), 2,74 (m, 3H), 2,64 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,15 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,74 (br s, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (m, 1H), 0,92 (s, 6H), 0,39 (m, 4H).

**Compuesto 145**

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

Compuesto 145A

20 (S)-(1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por dihidro-2H-piran-4(3H)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 145B

25 (S)-(1-(Tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metanamina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 145A el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

Compuesto 145C

30 (S)-2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il)metilamino)fenil)sulfonil)benzamida

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 145B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,37 (br s, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 3,02 (m, 5H), 2,73 (s, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 2,05 (m, 1H), 1,95 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Compuesto 146**

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

40 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 120B, usando 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol en lugar del Compuesto 120A. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,96 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 5,10 (t, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (d, 12H).

**Compuesto 147**

45 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([1-(metilsulfonil)piperidin-3-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 147A

(1-(Metilsulfonil)piperidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo

- 5 Se disolvió piperidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo (500 mg) en diclorometano anhidro (10 ml) y se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,181 ml) seguido de la adición de trietilamina (1,3 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró el disolvente orgánico a vacío. Se purificó el residuo con cromatografía de columna ultrarrápida en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 0-70% en hexano, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 147B

(1-(Metilsulfonil)piperidin-3-il)metanamina

- 10 Se suspendió el Compuesto 147A (400 mg) en HCl 4 N en dioxano (10 ml), seguido de la adición de metanol anhidro (1 ml). Se agitó la solución transparente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se retiró el disolvente orgánico a vacío. Se usó el residuo sólido en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Compuesto 147C

- 15 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-{[1-(metilsulfonil)piperidin-3-il]metil]amino}-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 20 Se disolvieron el Compuesto 53A (50 mg), el Compuesto 147B (26 mg) y trietilamina (0,088 ml) en dioxano anhidro (1 ml) y N,N-dimetilformamida (0,2 ml). Se calentó el vial de reacción en un reactor de microondas Biotage Initiator a 130°C durante 25 minutos. Se retiró el disolvente a vacío. Se purificó el residuo por HPLC de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 20-80%/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el compuesto del título en forma de la sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal de ácido trifluoroacético en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 50%. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,84 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,75 (m, 4H), 2,58 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,76 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).
- 25

## Compuesto 148

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

## Compuesto 148A

- 30 (1-Acetilpiperidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloruro de acetilo el cloruro de metanosulfonilo en el procedimiento para el Compuesto 147A.

## Compuesto 148B

1-(3-(Aminometil)piperidin-1-il)etanon

- 35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 148A el Compuesto 147A en el procedimiento para el Compuesto 147B.

## Compuesto 148C

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

- 40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 148B el Compuesto 147B en el procedimiento para el Compuesto 147C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,56 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 1,27 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

- 45 **Compuesto 149**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[1-(3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 149A

(R)-1-(Metilsulfonyl)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo el piperidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 147A.

Compuesto 149B

5 (R)-1-(Metilsulfonyl)pirrolidin-3-amina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 149A el Compuesto 147A en el procedimiento para el Compuesto 147B.

Compuesto 149C

10 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3R)-1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 149B el Compuesto 147B en el procedimiento para el Compuesto 147C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,39 (m, 3H), 3,06 (m, 4H), 2,97 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,27 (m, 8H), 1,93 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 150**

**4-(4-([2-(4-Clorofenil)-3,3-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino)fenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 150A

20 2-Hidroxi-3,3-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de etilo

25 Se añadió diisopropilamina (3,5 ml) en éter (200 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml. Después de enfriar a -30°C, se añadió lentamente butil-litio (16 ml) (1,6 M en hexano). Después de agitar durante 30 minutos, se enfrió la temperatura a -5°C. Se añadió lentamente 2,2-dimetilciclohexanona (3 g). Se calentó la mezcla a 0°C y se agitó durante 1 hora. Después de enfriar a -5°C, se añadieron hexametilfosforamida (8 ml) y cianoformiato de etilo (2,5 ml). Después de agitar a -5°C durante 20 minutos, y calentar a temperatura ambiente, se agitó la reacción durante 1 hora. Se vertió la mezcla en agua fría y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa con éter (3x 20 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (3x 20 ml). Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo al 0-10% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

30 Compuesto 150B

3,3-Dimetil-2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 150A el Compuesto 101A en el procedimiento para el Compuesto 101B.

Compuesto 150C

35 2-(4-Clorofenil)-3,3-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de etilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 150B el Compuesto 101B en el procedimiento para el Compuesto 101C.

Compuesto 150D

(2-(4-Clorofenil)-3,3-dimetilciclohex-1-enil)metanol

40 Se añadieron el Compuesto 150C (0,97 g) y borohidruro de litio (0,47 g) en éter (20 ml) a un matraz de fondo redondo de 200 ml, proporcionando una suspensión. Se añadió lentamente metanol (2,2 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante una noche. Se enfrió entonces la reacción y se añadió metanol para inactivar la reacción. Se añadió entonces HCl acuoso 1 N hasta pH <7, y se usó éter (3x 30 ml) para extraer el producto. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el material bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice con acetato de etilo al 0-25% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

45 Compuesto 150E

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

5 Se añadieron el Compuesto 150D (0,3 g) y peryodinano de Dess-Martin (0,6 g) en diclorometano (10 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml, proporcionando una suspensión. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Después de filtrar, se lavó la mezcla con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (2x 20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto por cromatografía ultrarrápida en sílice con acetato de etilo al 0-25% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 150F

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

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 150E el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por el Compuesto 15F el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 150G

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 150F el Compuesto 101E en el procedimiento para el Compuesto 101F.

15 Compuesto 150H

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

20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 150G el Compuesto 3J y por el Compuesto 1F el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (s, 1H), 8,36 (m, 1H), 8,32 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,60 (m, 1H), 6,29 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 2,98 (m, 4H), 2,42 (s, 2H), 2,14 (m, 6H), 1,60 (m, 6H), 1,25 (m, 3H), 0,86 (s, 6H).

**Compuesto 151**

25 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidín-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 151A

1-(1,3-Difluoropropan-2-il)azetidín-3-amina

30 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,473 g) a una solución de azetidín-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,256 g) y 1,3-difluoropropan-2-ona (0,154 g) en diclorometano (2 ml) y se dejó agitar la reacción a temperatura ambiente. Después de 16 horas, se inactivó la reacción con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con diclorometano (25 ml). Se secó la capa orgánica y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (GraceResolv 12 g) eluyendo con un gradiente de 0,5 a 3,5% de metanol/diclorometano, seguido de tratamiento con HCl (4,0 M en dioxano, 3 ml) y metanol (0,5 ml) durante 2 horas, proporcionó el compuesto del título después de concentrar.

Compuesto 151B

35 4-(1-(1,3-Difluoropropan-2-il)azetidín-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

40 Se añadió diisopropilamina (0,832 ml) a una suspensión de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (0,225 g) y 1-(1,3-difluoropropan-2-il)azetidín-3-amina (0,193 g) en dioxano (5 ml). Se sometió a ultrasonidos la reacción y se calentó entonces a 100°C. Después de agitar durante una noche, se concentró la reacción, se cargó en gel de sílice (GraceResolv 12 g) y se eluyó con un gradiente de metanol al 0,5 a 3,5%/diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 151C

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-({1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidín-3-il}amino)-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 151B el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 11,54-11,28 (m, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,48 (d, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,64-4,23 (m, 6H), 3,81 (s, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,15 (s, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 152**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-{[1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il]metil}amino]-3-nitrofenil]sulfonyl}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 152A

(1-(Metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo

- 5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo el piperidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 147A.

Compuesto 152B

(1-(Metilsulfonyl)pirrolidin-3-il)metanamina

- 10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 152A el Compuesto 147A en el procedimiento para el Compuesto 147B.

Compuesto 152C

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-{[1-(metilsulfonyl)pirrolidin-3-il]metil}amino]-3-nitrofenil]sulfonyl}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 152B el Compuesto 147B en el procedimiento para el Compuesto 147C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,65 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 3,41 (m, 4H), 3,22 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,17 (m, 6H), 2,00 (m, 4H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 153**

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

Compuesto 153A

(1-Acetilpirrolidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo

- 25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo el piperidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo y por cloruro de acetilo el cloruro de metanosulfonyl en el procedimiento para el Compuesto 147A.

Compuesto 153B

1-(3-(Aminometil)pirrolidin-1-il)etanona

- 30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 153A el Compuesto 147A en el procedimiento para el Compuesto 147B.

Compuesto 153C

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

- 35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 153B el Compuesto 147B en el procedimiento para el Compuesto 147C. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (t, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,42 (m, 4H), 3,43 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,93 (m, 5H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 154**

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

Compuesto 154A

(R)-1-Acetilpirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo el piperidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo y por cloruro de acetilo el cloruro de metanosulfonyl en el procedimiento para el

Compuesto 147A.

Compuesto 154B

(R)-1-(3-Aminopirrolidin-1-il)etanona

5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 154A el Compuesto 147A en el procedimiento para el Compuesto 147B.

Compuesto 154C

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

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 154B el Compuesto 147B en el procedimiento para el Compuesto 147. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,10 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (m, 9H), 1,96 (m, 5H), 1,38 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Compuesto 155**

15 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-{4-[[3-metoxi-2,2-dimetilpropil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

20 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 120B, usando 3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-amina en lugar del Compuesto 120A. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,32 (s, 1H), 8,92 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,36-6,42 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,25-3,30 (m, 5H), 3,19 (s, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,96 (s, 6H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 156**

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

25 Compuesto 156A

4-(((1R,3R)-3-Hidroxiciclopentil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (1R,3R)-3-hidroxiciclopentil)metilamina la tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 156B

30 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(1R,3R)-3-hidroxiciclopentil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 156A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,19 (dd, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,26 (t, 2H), 2,20-2,07 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 1,34 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 157**

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

40 Compuesto 157A

4-(((1S,3S)-3-Hidroxiciclopentil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (1S,3S)-3-hidroxiciclopentil)metilamina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 157B

45 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(1S,3S)-3-hidroxiciclopentil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 157A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,14 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,19 (dd, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,26 (t, 2H), 2,20-2,07 (m, 6H), 2,00 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 1,34 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 158

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 158A

10 4-(((1S,3R)-3-Hidroxiciclopentil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (1S,3R)-3-hidroxiciclopentil)metilamina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 158B

15 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({[(1S,3R)-3-hidroxiciclopentil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 158A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 12,94 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,27 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,78 (s, 2H), 2,27 (m, 3H), 2,19-2,10 (m, 5H), 1,98 (m, 3H), 1,85-1,66 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 159

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({[(1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 159A

25 4-(((1R,3S)-3-Hidroxiciclopentil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (1R,3S)-3-hidroxiciclopentil)metilamina la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 159B

30 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({[(1R,3S)-3-hidroxiciclopentil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 158A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,02 (s, 1H), 9,28 (d, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,82 (dd, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,27 (m, 3H), 2,19-2,10 (m, 5H), 1,97 (m, 3H), 1,85-1,66 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 160

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{{(3S)-2-oxopiperidin-3-il}amino}fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (S)-3-aminopiperidin-2-ona la 1-acetilpiperidin-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (br s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (br s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,09 (br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,35-2,09 (m, 8H), 1,96 (br s, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 161

45 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({[1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidín-3-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Compuesto 161A

3-((4-(N-(2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)metil)azetidino-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se calentaron a 110°C el Compuesto 82 (305 mg), 3-(aminometil)azetidino-1-carboxilato de terc-butilo (86 mg) y diisopropilamina (0,202 ml) en dioxano (3 ml). Después de agitar durante una noche, se concentró la reacción. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris, 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,5 al 3%/diclorometano (flujo= 36 ml/minuto) proporcionó el compuesto del título.

Compuesto 161B

2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-(4-(azetidino-3-ilmetilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

- 10 Se añadió ácido trifluoroacético (0,211 ml) a una solución del Compuesto 161A (0,257 g) en diclorometano (5 ml). Después de 30 minutos, se añadieron 0,2 ml adicionales de ácido trifluoroacético. Después de 3 horas, se concentró la reacción, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 161C

- 15 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]azetidino-3-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 20 Se agitó conjuntamente una solución del Compuesto 161B (0,118 g), triacetoxiborohidruro de sodio (0,035 g) y 1,3-difluoropropan-2-ona (0,012 g) en diclorometano (1 ml) durante una noche. Se inactivó la reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (10 ml) y se extrajo con diclorometano (30 ml). Se secó la capa orgánica y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 12 g) eluyendo con un gradiente de 0,5 a 3,5% de metanol/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 36 ml/min) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 11,47-11,21 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,54-7,45 (m, 3H), 7,33 (s, 2H), 7,04 (d, 3H), 6,67 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,43 (dt, 4H), 3,56 (t, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,12 (m, 6H), 2,74 (m, 3H), 2,17 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

Compuesto 162

- 25 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[[1-oxetan-3-ilazetidino-3-il]metil]amino)fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por oxetan-3-ona la 1,3-difluoropropan-2-ona en el procedimiento para el Compuesto 161C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 11,51-11,03 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (dd, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 3H), 6,67 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,43-4,35 (m, 2H), 3,82 (s, 1H), 3,59 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,73 (s, 3H), 2,18 (s, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

Compuesto 163

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[[1-oxetan-3-il-piperidino-4-il]metil]amino)fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 35 Compuesto 163A

4-(4-(N-(2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)metil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-(aminometil)piperidino-1-carboxilato de terc-butilo la 1-acetilpiperidino-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B.

- 40 Compuesto 163B

2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperidino-4-ilmetilamino)fenilsulfonil)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 163A el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

- 45 Compuesto 163C

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[[1-oxetan-3-il-piperidino-4-il]metil]amino)fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 163B el Compuesto 161B y por oxetan-3-ona la 1,3-difluoropropan-2-ona en el procedimiento para el Compuesto 161C. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ

11,68 (s, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,46 (t, 2H), 3,52 (br s, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,17 (d, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,17 (m, 6H), 1,95 (m, 3H), 1,72 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

5 **Compuesto 164**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{4-{[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 163B el (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 142A. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,96 (br s, 1H), 11,62 (br s, 1H), 8,50 (m, 2H), 7,98 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (m, 2H), 6,94 (m, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,28 (m, 3H), 3,04 (m, 5H), 2,72 (s, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,16 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,68 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 1,18 (m, 3H), 0,94 (s, 6H), 0,35 (m, 3H).

**Compuesto 165**

15 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{4-{[(4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil]amino}-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 165A

4-((4-(2-Fluoroetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por bromuro de 2-fluoroetilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

20 **Compuesto 165B**

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{4-{[(4-(2-fluoroetil)morfolin-2-il]metil]amino}-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 165A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,63, 4,51 (dt, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,68 (dt, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,92 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,17-2,08 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 166**

30 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{4-{[(4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil]amino}-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 166A

4-((4-(2,2-Difluoroetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por bromuro de 2,2-difluoroetilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

35 **Compuesto 166B**

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{4-{[(4-(2,2-difluoroetil)morfolin-2-il]metil]amino}-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 166A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,01 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,31, 6,20, 6,09 (tt, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,67 (dt, 1H), 3,49-3,30 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,84 (d, 1H), 2,82-2,75 (m, 4H), 2,69 (d, 1H), 2,33 (dt, 1H), 2,27-2,20 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 167**

45 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{4-{[(4-fluoro-1-oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi}-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 167A

4-((4-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 173A el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 167B

5 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((4-[(4-fluoro-1-oxetan-3-il-piperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 167A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,52 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,57 (t, 2H), 4,48 (m, 2H), 4,38 (d, 2H), 4,02 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,17 (m, 6H), 1,88 (m, 6H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

10 **Compuesto 168**

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[2S]-4,4-difluoro-1-oxetan-3-ilpirrolidin-2-il]metoxi)-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Compuesto 168A

(S)-4,4-Difluoropirrolidin-2-carboxilato de metilo

15 Se trató (S)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 2-metilo (0,472 g) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) con ácido trifluoroacético (1,4 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró. Se desalcalinizó el producto usando una columna MEGA BE-SCX con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/metanol 1:1 como eluyente para el ácido trifluoroacético. Se liberó el producto de la columna con (amoníaco 7 M en metanol) al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente.

Compuesto 168B

20 (S)-4,4-difluoro-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-carboxilato de metilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 168A el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 168C

(S)-(4,4-Difluoro-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il)metanol

25 Se trató el Compuesto 168B (0,180 g) en tetrahydrofurano (3 ml) secuencialmente con una solución de cloruro de calcio (0,245 g) en etanol (3 ml) y NaBH<sub>4</sub> (0,167 g) y se agitó entonces a temperatura ambiente durante 7 horas. Se inactivó la reacción con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron, se concentraron y se sometieron a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 50% en hexanos como eluyente, proporcionando el producto.

30 Compuesto 168D

(S)-4-((4,4-Difluoro-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-2-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 168C el (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 168E

35 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[2S]-4,4-difluoro-1-oxetan-3-ilpirrolidin-2-il]metoxi)-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 168D el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,54 (m, 3H), 4,43 (t, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,12 (m, 7H), 2,58 (m, 1H), 2,29 (m, 7H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 169**

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

Compuesto 169A

45 3-((4-(N-(2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-il)metil]piperazin-1-il)benzoil)sulfamoyl)-2-nitrofenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 53B reemplazando la 1-acetilpiperidin-4-amina por 3-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo.

Compuesto 169B

5 2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(morfolin-3-ilmetilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 139B reemplazando el Compuesto 139A por el Compuesto 169A.

Compuesto 169C

10 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(4-tetrahydro-2H-piran-4-ilmorfolin-3-il)metil]amino)fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 139C reemplazando el Compuesto 139B y oxetan-3-ona por el Compuesto 169B y tetrahidropiran-4-ona, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 8,77 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,11 (m, 6H), 2,74 (m, 4H), 2,20 (m, 6H), 1,95 (m, 3H), 1,51 (m, 7H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 170**

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

20 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 139C reemplazando el Compuesto 139B y oxetan-3-ona por el Compuesto 169B y ciclobutanona. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,03 (m, 4H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 3,47 (m, 3H), 3,10 (m, 6H), 2,72 (m, 6H), 2,25 (m, 8H), 1,95 (m, 4H), 1,56 (m, 3H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 171**

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

30 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 139C reemplazando el Compuesto 139B y oxetan-3-ona por el Compuesto 169B y 3-oxotetrahidrofurano, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,68 (m, 8H), 3,05 (m, 6H), 2,85 (m, 3H), 2,73 (s, 2H), 2,25 (m, 6H), 1,91 (m, 3H), 1,37 (m, 3H), 0,95 (m, 6H).

**Compuesto 172**

**4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]piperidin-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 163B el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por 1,3-difluoropropan-2-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 11,40 (br s, 1H), 8,57 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,63 (d, 2H), 4,53 (d, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,16 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,67 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 1,23 (m, 3H), 0,94 (s, 6H).

**Compuesto 173**

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

Compuesto 173A

45 4-((4-Fluoropiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 126B el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

Compuesto 173B

## 4-((1-Ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se añadieron tamices moleculares de 3Å (0,1 g) al Compuesto 173A (0,24 g) en metanol (3 ml), seguidos secuencialmente de ácido acético (0,31 ml), 1-etoxiciclopropoxitrimetilsilano (0,64 ml) y cianoborohidruro de sodio (0,148 g). Se calentó la reacción a reflujo durante una noche. Después de enfriar, se cargó la mezcla de reacción en una columna de gel de sílice. Después de secar, se eluyó la columna con acetato de etilo/metanol/ NH<sub>4</sub>OH 100:2:0,3, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 173C

## 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-ciclopropil-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 173B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,48-7,49 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,32 (d, 2H), 3,70-3,77 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,92 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,58 (s, 2H), 2,25 (s, 4H), 2,13-2,16 (m 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,40-0,49 (m, 4H).

15 **Compuesto 174****4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metoxibencil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se calentó durante 2 horas a 150°C una suspensión del Compuesto 53A (120 mg), (4-metoxifenil)metanamina (31 mg) y base de Hunig (0,159 ml) en dimetilsulfóxido (2 ml) en un reactor de microondas Biotage Initiator. Se diluyó la mezcla de reacción con metanol (2 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (C8, CH<sub>3</sub>CN al 30-100%/agua/ácido trifluoroacético al 0,1%). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 9,32 (d, 1H), 9,17 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,97-7,02 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,03-3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,10-2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

25 **Compuesto 175****4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-{[3-(trifluorometoxi)bencil]amino}fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (3-trifluorometoxifenil)metanamina la (4-metoxifenil)metanamina en el procedimiento para el Compuesto 174. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (s, 1H), 9,38 (t, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,65 (ddd, 2H), 7,41-7,46 (m, 3H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,73 (d, 2H), 3,02-3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,09-2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 176****4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(3-metoxibencil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (3-metoxifenil)metanamina la (4-metoxifenil)metanamina en el procedimiento para el Compuesto 174. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (s, 1H), 9,27-9,32 (m, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,64-7,67 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,32 (t, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,04-7,09 (m, 3H), 6,88-6,94 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,48-6,50 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,03-3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,10-2,18 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 177****4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(difluorometoxi)bencil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (4-difluorometoxifenil)metanamina la (4-metoxifenil)metanamina en el procedimiento para el Compuesto 174. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (s, 1H), 9,32 (d, 1H), 9,28 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,03-3,10 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,11-2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 178****4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-(1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-ilamino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1,4-dioxa-espiro[4.5]dec-8-ilamina la 1-acetilpiperidin-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,54-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,89 (s, 4H), 3,78 (m, 1H), 3,07 (br s, 4H), 2,78 (br s, 2H), 2,28-2,11 (m, 6H), 2,00-1,88 (m, 4H), 1,75-1,57 (m, 4H), 1,54-1,35 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 179

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

Compuesto 179A

10 trans-4-Acetamidociclohexilcarbamato de terc-butilo

Se añadieron (trans)-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo (1,500 g) y trietilamina (2,93 ml, 2,125 g) a diclorometano y se agitaron hasta disolver completamente el (trans)-4-aminociclohexilcarbamato de terc-butilo. Se añadió lentamente cloruro de acetilo (0,577 g) y se agitó la solución a temperatura ambiente durante 16 horas. Se retiró el disolvente y se suspendió el residuo en acetato de etilo, se lavó con tampón a pH 4, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio anhidro y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío.

Compuesto 179B

N-(trans-4-Aminociclohexil)acetamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 179A el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

20 Compuesto 179C

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

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 179B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82-7,76 (m, 2H), 7,53-7,46 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,57 (m, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,75 (br s, 2H), 2,28-2,10 (m, 6H), 2,03-1,94 (m, 4H), 1,83 (d, 2H), 1,80 (s, 3H), 1,55-1,24 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 180

30 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 180A

(R)-1-(2,2-Difluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

35 [Se añadió N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,403 ml) a una solución de (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (500 mg) y 1,1-difluoro-2-yodoetano (618 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml) y se agitó la mezcla a 70°C durante 72 horas. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el producto bruto en gel de sílice con metanol/diclorometano.

Compuesto 180B

(R)-1-(2,2-Difluoroetil)pirrolidin-3-amina

40 Se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (5,24 ml) a una solución del Compuesto 180A (525 mg) en una mezcla de diclorometano (3 ml) y metanol (4,0 ml) y se agitó la reacción durante 1,5 horas. Se concentró la reacción, se recogió el material bruto en diclorometano y se evaporó el disolvente, se recogió entonces en éter, se evaporó el disolvente y se secó entonces a alto vacío.

Compuesto 180C

(R)-4-(1-(2,2-Difluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 180B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 180D

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 180C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,02 (m, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,04-6,29 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,83-2,95 (m, 4H), 2,74-2,82 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,09-2,30 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 181

10 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 181A

(S)-1-(2-Fluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1-fluoro-2-yodoetano el 1,1-difluoro-2-yodoetano y por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo el (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 180A.

Compuesto 181B

(S)-1-(2-Fluoroetil)pirrolidin-3-amina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 181A el Compuesto 180A en el procedimiento para el Compuesto 180B.

20 Compuesto 181C

(S)-4-(1-(2-Fluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 181B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 181D

25 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 181C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (m, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,51 (t, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 6H), 2,39 (c, 1H), 2,20-2,29 (m, 3H), 2,15 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 182

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

35 Compuesto 182A

(S)-1-(2,2-Difluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo el (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 180A.

Compuesto 182B

40 (S)-1-(2,2-Difluoroetil)pirrolidin-3-amina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 182A el Compuesto 180A en el Compuesto 180B.

Compuesto 182C

(S)-4-(1-(2,2-Difluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 182B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## Compuesto 182D

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[(3S)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 182C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,02 (m, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,04-6,29 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,83-2,95 (m, 4H), 2,74-2,82 (m, 3H), 2,47 (m, 1H), 2,09-2,30 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

## Compuesto 183

- 10 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[(3R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 183A

(R)-1-(2-Fluoroetil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1-fluoro-2-yodoetano el 1,1-difluoro-2-yodoetano en el procedimiento para el Compuesto 180A.

## Compuesto 183B

(R)-1-(2-Fluoroetil)pirrolidin-3-amina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 183A el Compuesto 180A en el procedimiento para el Compuesto 180B.

- 20 Compuesto 183C

(R)-4-(1-(2-Fluoroetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 183B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## Compuesto 183D

- 25 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[[[(3R)-1-(2-fluoroetil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 183C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (m, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,63-7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,60 (t, 1H), 4,50 (t, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,66-2,79 (m, 6H), 2,39 (c, 1H), 2,19-2,28 (m, 3H), 2,14 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,66 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

## Compuesto 184

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[[[(3S)-1-oxetan-3-il]pirrolidin-3-il]metoxi]fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 35 Compuesto 184A

(S)-3-((2-Nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 40 Se añadió hidruro de sodio (0,238 g) a una solución de (S)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 4-fluoro-3nitrobenzenosulfonamida (0,295 g) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se repartió la reacción entre agua (25 ml) y diclorometano (50 ml) y se inactivó la reacción con HCl acuoso 1 N (5,96 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 12 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,2 a 2%/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 36 m/minuto) proporcionó el compuesto del título.

## Compuesto 184B

- 45 (S)-3-Nitro-4-((1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)metoxi)benzenosulfonamida

Se añadió cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 1,0 ml) a (S)-3-((2-nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)pirrolidin-1-

carboxilato de terc-butilo (0,433 g). Después de agitar durante 1 hora, se concentró la reacción y se repartió entre diclorometano (50 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml). Se separó la capa acuosa y se concentró. Se trituró el residuo con metanol (100 ml), se filtró y se concentró, se trató con cianoborohidruro de sodio (0,068 g) y ciclobutanona (0,078 g) y se agitó durante una noche. Se repartió la reacción entre diclorometano (50 ml), agua (25 ml) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (10 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

#### Compuesto 184C

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3S)-1-oxetan-3-ilpirrolidin-3-il]metoxi]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 184B el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (s, 1H), 11,45-11,01 (m, 1H), 8,30 (d, 1H), 7,98 (dd, 2H), 7,60-7,43 (m, 3H), 7,33 (t, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,74-6,59 (m, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,49 (td, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,13 (dd, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,44 (dd, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,74 (d, 6H), 2,19 (d, 6H), 1,98 (d, 2H), 1,74-1,52 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### 15 Compuesto 185

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

20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (4-hidroxifenil)metanamina la (4-metoxifenil)metanamina en el procedimiento para el Compuesto 174. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (s, 1H), 11,67 (br s, 1H), 9,32 (d, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,93 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,22-2,29 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 4H), 1,97 (d, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 186

25 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{4-[(3-hidroxi)encil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (3-hidroxifenil)metanamina la (4-metoxifenil)metanamina en el procedimiento para el Compuesto 174. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (s, 1H), 11,67 (br s, 1H), 9,27-9,32 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (t, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,02-3,09 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,22-2,28 (m, 2H), 2,09-2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 187

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[4-{[3-(difluorometoxi)encil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (3-difluorometoxifenil)metanamina la (4-metoxifenil)metanamina en el procedimiento para el Compuesto 174. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (s, 1H), 9,34 (t, 1H), 9,30 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (ddd, 2H), 7,40-7,45 (m, 3H), 7,36 (t, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,69 (d, 2H), 3,02-3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,09-2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 188

40 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[4-{[cis-3-morfolin-4-il-ciclopentil]metil}amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

#### Compuesto 188A

cis-3-Morfolinociclopentanocarboxilato de metilo

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3-oxociclopentanocarboxilato de metilo el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por morfolina el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A.

#### Compuesto 188B

cis-3-Morfolinociclopentilmetanol

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 188A el Compuesto 101C en el procedimiento para el Compuesto 101D.

## Compuesto 188C

4-((cis-3-Morfolinociclopentil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 188B el (1,4-dioxan-2-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 12A.

## 5 Compuesto 188D

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 188C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,57 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,16 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,03 (m, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,51 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H)

## Compuesto 189

15 **trans-4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-((4-(metilsulfonil)amino)ciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 189A

Éster terc-butílico de ácido trans-(4-metanosulfonilaminociclohexil)carbámico

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloruro de metanosulfonilo el cloruro de acetilo en el procedimiento para el Compuesto 179A.

## 20 Compuesto 189B

trans-N-(4-Aminociclohexil)metanosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 189A el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

Compuesto 189C

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 189B la 1-acetilpiperidin-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (br s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,56-7,47 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,07 (br s, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,75 (br s, 2H), 2,28-2,10 (m, 6H), 2,05-1,90 (m, 6H), 1,55-1,32 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

## Compuesto 190

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

## Compuesto 190A

4-(1-Ciclopropilpiperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)benzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en Compuesto 17A reemplazando la (tetrahidropiran-4-il)metilamina por 4-amino-1-ciclopropilpiperidina.

Compuesto 190B

40 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en Compuesto 1G reemplazando el Compuesto 1E y el Compuesto por el Compuesto 3J y el Compuesto 190A, respectivamente. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (m, 2H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,13 (m, 5H), 2,73 (m, 5H), 2,22 (m, 6H), 1,92 (m, 5H), 1,70 (m, 1H), 1,41 (m, 5H), 0,94 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

**Compuesto 191****4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 191A

## 5 3-Nitro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)bencenosulfonamida

Se añadió hidruro de sodio (0,223 g) a una solución de 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (0,300 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (0,276 g) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se repartió la reacción entre agua (25 ml) y diclorometano (50 ml) y se inactivó la reacción con HCl acuoso 1 N (5,57 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El tratamiento con HCl (4,0 M en dioxano, 2 ml) y metanol (2 ml) durante 1 hora, seguido de concentración, trituración con diclorometano y filtración, proporcionó el compuesto del título.

## Compuesto 191B

## 3-Nitro-4-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

15 Se añadió cianoborohidruro de sodio (0,027 g) a una suspensión de 3-nitro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)bencenosulfonamida (0,100 g) y ciclobutanona (0,030 g) en metanol (1 ml). Después de agitar durante una noche, se inactivó la reacción con NaHCO<sub>3</sub> saturado (5 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 10 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 191C

## 20 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(1-oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 191B el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (s, 1H), 11,46-10,46 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,61-7,41 (m, 3H), 7,35 (d, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,67-4,40 (m, 4H), 4,08 (d, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,78 (s, 4H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,39 (s, 4H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 192****4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]metoxi}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## 30 Compuesto 192A

## 4-((4-Fluoro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

Se agitó durante una noche una mezcla del Compuesto 173A (0,4 g), dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (0,179 g), cianoborohidruro de sodio (0,112 g) y ácido acético (0,5 ml) en tetrahidrofurano (3 ml). Se retiraron los disolventes a presión reducida. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo/metanol/ NH<sub>4</sub>OH 100:5:0,5, proporcionando el producto deseado.

## Compuesto 192B

## 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]metoxi}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 192A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,93 (dd, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,76 (s, 4H), 2,09-2,22 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,52-1,27 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 193**45 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluoro-1-tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-il]metoxi}-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 193A

## 4-((4-Fluoro-1-(tetrahydrofuran-3-il)piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por dihidrofuran-3(2H)-ona la dihidro-2H-piran-4(3H)-ona en el procedimiento para el Compuesto 192A.

Compuesto 193B

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

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 193A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,63 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99-8,00 (m, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,34-7,35 (m, 3H), 7,05 (d<sub>2</sub>H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 3,76-3,83 (m, 3H), 3,62-3,65 (m, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,79 (s, 4H), 2,24 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,84-1,99 (m, 8H), 1,52-1,27 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 194**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 194A

15 4-((4-Fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

Se agitó durante una noche una mezcla del Compuesto 173A (0,4 g), cloruro de metanosulfonilo (0,113 g) y trietilamina (0,64 ml) en diclorometano (5 ml). Se cargó la mezcla de reacción en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo:metanol 100:1, proporcionando el producto limpio.

Compuesto 194B

20 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-fluoro-1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 194A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,49-7,53 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38-6,39 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,40 (d, 2H), 3,51-3,54 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,96-3,01 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,82 (s, 2H), 2,25-234 (m, 4H), 2,13-2,16 (m, 6H), 2,01-2,07 (m, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 195**

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

30 Compuesto 195A

(R)-3-((4-(N-(2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoyl)-2-nitrofenilamino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-3-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo la 1-acetilpiperidin-4-amina en el procedimiento para el Compuesto 53B.

35 Compuesto 195B

(S)-2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(pirrolidin-3-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 195A el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

40 Compuesto 195C

(R)-2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 195B el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por oxetan-3-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) 11,67 (s, 1H), 8,81 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,35 (m, 2H), 7,04 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,57 (m, 2H), 4,48 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,74 (m, 3H), 2,56 (m, 3H), 2,44 (m, 1H), 2,18 (m, 5H), 1,95 (m, 3H), 1,58 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Compuesto 196**

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

Compuesto 196A

- 5 trans-4-(4-(terc-Butildimetilsililoxi)ciclohexil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 12A reemplazando (1,4-dioxan-2-il)metanol por trans-(4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metanol (preparado según los procedimientos del documento WO 2008/124878, incorporado como referencia).

Compuesto 196B

- 10 trans-2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-(4-(((1R,4R)-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metoxi)-3-nitrofenilsulfonyl)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 1G, usando el Compuesto 196A en lugar del Compuesto 1F y el Compuesto 3J en lugar del Compuesto 1E.

Compuesto 196C

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

- 20 Se trató el Compuesto 196B (150 mg) en diclorometano (5 ml) y metanol (2 ml) con HCl acuoso al 10% (3 ml) durante 1 hora y se concentró. Se purificó el residuo por HPLC de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de acetonitrilo al 40-60% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el compuesto del título en forma de una sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal de ácido trifluoroacético en diclorometano (30 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 50%. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,27 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,95-8,08 (m, 2H), 7,47-7,55 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 3H), 7,01-7,07 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,54 (d, 1H), 3,96-4,06 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,05-2,39 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,46-1,93 (m, 5H), 1,39 (t, 2H), 0,98-1,29 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).
- 25

**Compuesto 197**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 197A

- 30 3-(4-(Aminometil)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina

Se trató 4-(3-(dimetilamino)propoxi)benzonitrilo (300 mg) en metanol (20 ml) con níquel Raney (húmedo, 1,5 g) en atmósfera de H<sub>2</sub> (207 kPa) durante 4 horas. Se filtró el material insoluble y se concentró el filtrado, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 197B

- 35 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({4-[3-(dimetilamino)propoxi]bencil}amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 40 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 120B, usando el Compuesto 197A en lugar del Compuesto 120A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (s, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,52-7,61 (m, 2H), 7,41-7,47 (m, 1H), 7,26-7,36 (m, 5H), 7,03-7,08 (m, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,52 (d, 2H), 3,99 (t, 2H), 2,90-3,05 (m, 7H), 2,72 (s, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,09-2,24 (m, 6H), 1,89-2,04 (m, 5H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 198**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({4-(2-morfolino-4-iletoxi)bencil}amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 45 Compuesto 198A

(4-(2-Morfolinoetoxi)fenil)metanamina

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 197A usando 4-(2-

morfolinoetoxi)benzonitrilo en lugar de 4-(3-(dimetilamino)propoxi)benzonitrilo.

Compuesto 198B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(2-morfolin-4-iletoxi)encil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 5 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 120B usando el Compuesto 198A en lugar del Compuesto 120A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 9,00 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,72 (dd, 1H), 7,46-7,54 (m, 3H), 7,27-7,36 (m, 4H), 7,01-7,07 (m, 2H), 6,89-6,95 (m, 3H), 6,66 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,56 (d, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,54-3,61 (m, 4H), 3,06 (s, 4H), 2,71-2,78 (m, 4H), 2,07-2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### 10 **Compuesto 199**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(E)-4-hidroxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 199A

4-[(E)-4-Hidroxiadamantan-1-ilmetil]-amino]-3-nitrobencenosulfonamida

- 15 Se trataron 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (0,5 g) y 5-(aminometil)adamantan-2-ol (0,6 g) en tetrahidrofurano (10 ml) con trietilamina (1 ml) durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 40-60% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando dos isómeros que se asignaron temporalmente como Compuesto 199A y Compuesto 199B, respectivamente.

Compuesto 199B

- 20 4-[(Z)-4-Hidroxiadamantan-1-ilmetil]-amino]-3-nitrobencenosulfonamida

Se trataron 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (0,5 g) y 5-(aminometil)adamantan-2-ol (0,6 g) en tetrahidrofurano (10 ml) con trietilamina (1 ml) durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por HPLC de fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 40-60% en ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando dos isómeros que se asignaron temporalmente como Compuesto 199A y Compuesto 199B, respectivamente.

#### 25 **Compuesto 199C**

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

- 30 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D usando el Compuesto 199A en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,50 (t, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,46-7,54 (m, 3H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,02-3,16 (m, 6H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 2,04 (d, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,76-1,88 (m, 3H), 1,49-1,61 (m, 6H), 1,38 (t, 2H), 1,29 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 200**

- 35 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(Z)-4-hidroxi-1-adamantil]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 40 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D usando el Compuesto 199B en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 11,39 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,51 (t, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,77 (dd, 1H), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,31-7,37 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,01-7,06 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,61 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,08 (d, 6H), 2,75 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,79-1,99 (m, 7H), 1,55-1,69 (m, 4H), 1,49 (s, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,22 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 201**

**N-[(4-{[(1S,4S)-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetoxi]-3-nitrofenil]sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 201A

- 45 4-((1S,4S)-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 12A reemplazando el (1,4-dioxan-2-il)metanol por (1S,4S)-biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetanol.

## Compuesto 201B

N-((4-((1S,4S)-Biciclo[2.2.1]hept-5-en-2-ilmetoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

5 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D usando el Compuesto 201A en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,95-8,10 (m, 2H), 7,47-7,58 (m, 3H), 7,30-7,45 (m, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,92-6,23 (m, 3H), 3,65-4,39 (m, 3H), 3,00-3,22 (m, 4H), 2,76-2,98 (m, 4H), 2,28 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,71-1,91 (m, 1H), 1,33-1,47 (m, 3H), 1,20-1,32 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,50-0,66 (m, 1H).

## Compuesto 202

10 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

15 Se disolvió el Compuesto 82 (140 mg) en dioxano (3,0 ml) y se añadieron clorhidrato de 4-amino-1-metilpirrolidin-2-ona (30 mg) y trietilamina (0,100 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 110°C durante 40 horas. Se concentró la reacción y se purificó el material bruto por HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm, 10 μ y eluyendo con un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 20-100% frente a ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el producto en forma de la sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 50%. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentró, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,37 (d a, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,81 (dd, 1H), 20 3,38 (dd, 1H), 3,08 (br m, 4H), 2,82 (dd, 1H), 2,75 (s, 5H), 2,43 (dd, 1H), 2,21 (br m, 4H), 2,16 (t a, 2H), 1,95 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

## Compuesto 203

**4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1R,4R,5R,6S)-5,6-dihidroxiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

25 Compuesto 203A

4-(((1R,4R,5R,6S)-5,6-Dihidroxiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

30 Se añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (184 mg) y OsO<sub>4</sub> (al 2,5% en 2-metil-2-propanol) (1,05 ml) a una solución del Compuesto 201A (340 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche y se purificó por HPLC de fase inversa, proporcionando dos isómeros que se asignaron temporalmente como Compuesto 203A y Compuesto 203B, respectivamente

Compuesto 203B

4-(((1R,4R,5S,6R)-5,6-Dihidroxiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

35 Se añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (184 mg) y OsO<sub>4</sub> (al 2,5% en 2-metil-2-propanol) (1,05 ml) a una solución del Compuesto 201A (340 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y agua (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche y se purificó por HPLC de fase inversa, proporcionando dos isómeros que se asignaron temporalmente como Compuesto 203A y Compuesto 203B, respectivamente

Compuesto 203C

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1R,4R,5R,6S)-5,6-dihidroxiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

40 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D usando el Compuesto 203A en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97-8,07 (m, 2H), 7,48-7,55 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,32-7,37 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,58 (dd, 2H), 4,07-4,19 (m, 2H), 3,82 (t, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,09-2,34 (m, 8H), 2,04-2,09 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 3H), 1,62-1,77 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,11 (d, 1H), 0,92 (s, 6H), 0,67-0,76 (m, 1H).

45 **Compuesto 204**

**4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((1R,4R,5S,6R)-5,6-dihidroxiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

50 Se preparó el compuesto del título como se describe en Compuesto 11D usando el Compuesto 203B en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,98-8,07 (m, 2H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,02-7,07 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,58 (dd, 2H),

4,13 (dd, 2H), 3,82 (t, 1H), 3,51 (t, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,09-2,35 (m, 8H), 2,07 (s, 2H), 1,93-2,02 (m, 3H), 1,61-1,80 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,11 (d, 1H), 0,92 (s, 6H), 0,66-0,78 (m, 1H).

#### Compuesto 205

5 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3-oxociclohexil)metoxi]fenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)oxi)benzamida**

Compuesto 205A

1,4-Dioxaespiro[4.5]decano-7-carboxilato de metilo

10 Se añadió 1,2-bis(trimetilsiloxi)etano (4,55 ml) a una solución de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (0,034 ml) en diclorometano seco (5 ml), seguido de 3-oxociclohexanocarboxilato de metilo (2,9 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 3 horas a -78°C. Se inactivó la mezcla de reacción con piridina seca (0,5 ml), se vertió en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y se extrajo con éter. Se secó la capa de éter sobre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con acetato de etilo al 5 a 30% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 205B

15 1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-7-ilmetanol

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 205A el Compuesto 101C en el procedimiento para el Compuesto 101D.

Compuesto 205C

3-Nitro-4-((3-oxociclohexil)metoxi)bencenosulfonamida

20 Se añadió hidruro de sodio (0,5 g) en tetrahidrofurano (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml y después 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-7-ilmetanol (0,5 g). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (0,65 g). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió lentamente agua (20 ml). Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (3x 20 ml). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y concentrar el filtrado, se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa, eluyendo con acetonitrilo al 30-60% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%.

25 Compuesto 205D

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(3-oxociclohexil)metoxi]fenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)oxi)benzamida

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 205C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 4,07 (d, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,20 (m, 8H), 1,96 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 206

35 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dien-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)oxi)benzamida**

Compuesto 206A

2-Cloro-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dienocarbaldehído

40 Se añadió N,N-dimetilformamida (3,5 ml) en diclorometano (30 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml y se enfrió la mezcla a -10°C. Se añadió gota a gota tricloruro de fosforilo (4 ml) y se calentó la solución hasta temperatura ambiente. Se añadió entonces lentamente 4,4-dimetilciclohex-2-enona (5,5 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante una noche. Se enfrió la mezcla de reacción y se inactivó con una solución a 0°C de acetato de sodio (25 g en 50 ml de agua). Se extrajo la capa acuosa con dietiléter (200 ml x 3). Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto.

Compuesto 206B

45 2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dienocarbaldehído

Se añadieron el Compuesto 206A (6,8 g), ácido 4-clorofenilborónico (6,5 g) y acetato de paladio(II) (0,2 g) en agua (100 ml) a un matraz de fondo redondo de 1 l, proporcionando una suspensión. Se añadieron carbonato de potasio (15 g) y bromuro de tetrabutilamonio (10 g). Después de desgasificar, se agitó la mezcla a 45°C durante 4 horas.

Después de enfriar y filtrar a través de gel de sílice en un embudo, se usó dietiléter (4x 200 ml) para extraer el producto. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice con acetato de etilo al 0-10% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

## 5 Compuesto 206C

2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dienil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 206B el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por el Compuesto 15F el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A.

## 10 Compuesto 206D

Ácido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dienil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 206C el Compuesto 101E en el procedimiento para el Compuesto 101F.

## 15 Compuesto 206E

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-5,5-dimetilciclohexa-1,3-dien-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 206D el Compuesto 3J y por el Compuesto 1F el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (s, 1H), 8,49 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,41 (m, 4H), 7,12 (d, 2H), 6,99 (m, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,35 (m, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,58 (d, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,24 (m, 6H), 1,61 (m, 2H), 1,26 (m, 3H), 1,00 (s, 6H).

**Compuesto 207**

25 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 207A

(R)-1-(1,3-Difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-amina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo el azetidin-3-ilcarbamato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 151A.

## 30 Compuesto 207B

(R)-4-(1-(1,3-Difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 207A el Compuesto 151A en el procedimiento para el Compuesto 151B.

Compuesto 207C

35 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-({(3R)-1-[2-fluoro-1-(fluorometil)etil]pirrolidin-3-il}amino)-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 207B el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 11,52-11,24 (m, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,57-7,45 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (t, 3H), 6,67 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,70 (d, 2H), 4,54 (d, 2H), 4,23 (s, 1H), 3,11-2,87 (m, 7H), 2,74 (dd, 4H), 2,35-2,13 (m, 7H), 1,95 (s, 2H), 1,70 (s, 1H), 1,39 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 208**

45 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## 45 Compuesto 208A

2-((4-Fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-yodo-3-(trifluorometil)piridina

Se enfrió a 0°C una mezcla del Compuesto 37C (0,537 g), 5-yodo-3-(trifluorometil)piridin-2-ol (1,156 g) y trifenilfosfina (1,574 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió a esta solución (*E*)-diazeno-1,2-dicarboxilato de di-terc-butilo (0,921 g). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche. Se retiró el disolvente y se purificó el residuo con cromatografía ultrarrápida en columna de gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 4:1, proporcionando el producto deseado.

#### Compuesto 208B

6-((4-Fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

Se enfrió a -42°C el Compuesto 207A (1,3 g) en tetrahidrofurano (10 ml) con un baño frío de CH<sub>3</sub>CN/hielo seco. Se añadió a esta solución gota a gota cloruro de isopropilmagnesio 2,0 M (1,6 ml) durante 5 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 minutos a -42°C, se dejó calentar entonces a 0°C durante 10 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción de nuevo a -42°C y se burbujó SO<sub>2</sub> a su través durante 10 minutos. Se agitó la mezcla de reacción durante otros 30 minutos. Se añadió a esta solución dicloruro de sulfurilo (0,433 g). Calentando a temperatura ambiente, se añadió NH<sub>4</sub>OH concentrado (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción durante otras 2 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo adicional tres veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo 3:1, proporcionando el compuesto del título.

#### Compuesto 208C

4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{6-{{(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi}-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 208B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,56 (d, 2H), 3,75-3,79 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,32-2,37 (m, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,97-1,99 (m, 2H), 1,79-1,86 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 209

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

#### Compuesto 209A

(S)-(1-(Oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)metilcarbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-pirrolidin-3-ilmetilcarbamato de terc-butilo el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

#### Compuesto 209B

(S)-(1-(Oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)metanamina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 209A el (S)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metilo en el procedimiento para el Compuesto 168A.

#### Compuesto 209C

(S)-3-Nitro-4-((1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il)metilamino)benzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida la 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida y por el Compuesto 209B el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el procedimiento para el Compuesto 6A.

#### Compuesto 209D

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 209C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 9,02 (t, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (dd, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 4,82 (t, 1H), 4,75 (t, 1H), 4,67 (t, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,24 (t, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,75 (m, 3H), 2,57 (dd, 1H), 2,45 (s, 1H), 2,36 (t, 1H), 2,26 (s, 2H), 2,18 (m, 5H), 1,93 (m, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 210**

**trans-N-({5-Cloro-6-[(4-metoxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 210A

5 (4-Metoxiciclohexil)metanol

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por ácido 4-metoxiciclohexanocarboxílico el 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-etilo en el procedimiento para el Compuesto 126A.

Compuesto 210B

trans-5-Cloro-6-((4-metoxiciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 210A el tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 210C

trans-N-({5-Cloro-6-[(4-metoxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 210C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, J 1H), 6,39 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,20 (d, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,06-3,09 (m, 4H), 2,15-2,37 (m, 4H), 1,96-2,03 (m, 4H), 1,74-1,84 (m, 2H), 1,40 (t, 2H), 1,04-1,13 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

20 **Compuesto 211**

**cis-N-({5-Cloro-6-[(4-metoxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 211A

cis-5-Cloro-6-((4-metoxiciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

25 Se aisló el compuesto del título como subproducto en la síntesis del Compuesto 210B.

Compuesto 211B

cis-N-({5-Cloro-6-[(4-metoxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 211A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,49-7,54 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,06 (s, 4H), 2,15-2,37 (m, 4H), 1,96 (s, 2H), 1,80-1,84 (m, 2H), 1,50-1,54 (m, 2H), 1,34-1,44 (m, 6H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 212**

35 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3S)-1-oxetan-3-il]pirrolidin-3-il]amino)fenil]sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 212A

(S)-1-(Oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (S)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 212B

(S)-1-(Oxetan-3-il)pirrolidin-3-amina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 212A el (S)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metilo en el procedimiento para el Compuesto 168A.

## Compuesto 212C

(S)-3-Nitro-4-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilamino)benzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida la 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida y por el Compuesto 212B el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el procedimiento para el Compuesto 6A.

## Compuesto 212D

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 212C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,67 (m, 4H), 4,09 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,62 (dd, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

## Compuesto 213

15 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([4-[2-(2-metoxietoxi)etil]morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 213A

4-((4-(2-(2-Metoxietoxi)etil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por bromuro de 2-(2'-metoxietoxi)etilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

## Compuesto 213B

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 213A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 12,98 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,96-3,86 (m, 2H), 3,72 (dd, 1H), 3,67-3,61 (m, 4H), 3,51 (t, 2H), 3,48-3,38 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,95 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,30-2,05 (m, 8H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

## Compuesto 214

30 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-([4-([4-(cianometil)morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 214A

4-((4-(Cianometil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-bromoacetónitrilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

## Compuesto 214B

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 214A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,01 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,65 (dt, 1H), 3,51-3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,87 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,60 (d, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,38 (t, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

## Compuesto 215

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

## Compuesto 215A

4-((4-(2-(Dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por clorhidrato de cloruro de 2-dimetilaminoacetilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

## 5 Compuesto 215B

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 215A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,87 (br s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,32 (dd, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (s, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

## Compuesto 216

15 **Ácido (2-([4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil)amino]metil)morfolin-4-il)acético**

## Compuesto 216A

2-(2-((2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolino)acetato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-bromoacetato de terc-butilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

## 20 Compuesto 216B

2-(2-((4-(N-(2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenilamino)metil)morfolino)acetato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 216A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D.

## 25 Compuesto 216C

Ácido (2-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil)amino]metil)morfolin-4-il)acético

Se preparó el compuesto del título tratando el Compuesto 216B con ácido trifluoroacético al 50% en diclorometano. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 12,97 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,30 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,47 (m, 1H), 4,05-4,00 (m, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,79 (dt, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,13 (d, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,88 (d, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,57 (dt, 1H), 2,43 (t, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

## Compuesto 217

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

## Compuesto 217A

3-Nitro-4-(((4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)metil)amino)benzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 134A el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

## 40 Compuesto 217B

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 217A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,64 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,68 (dt, 1H), 3,53-3,35 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,72 (d, 1H),

2,44 (d, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,85 (t, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 218

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

5 Compuesto 218A

4-((4-Ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 134A el Compuesto 173A en el procedimiento para el Compuesto 173B.

Compuesto 218B

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 218A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,59 (dt, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,93 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,21 (t, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,45-0,39 (m, 4H).

15

#### Compuesto 219

20 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-(metilsulfonil)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 219A

5-(Metiltio)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se calentó a 80°C durante una noche una mezcla del Compuesto 36B (0,1 g) y metanotiolato de sodio (0,04 g) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Después de enfriar, se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo adicional tres veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-50% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

25

Compuesto 219B

30 5-(Metilsulfonil)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se agitó a temperatura ambiente una mezcla del Compuesto 219A (0,15 g) y ácido metacloroperoxi benzoico al 75% (0,217 g) en cloroformo (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche. Se repartió entonces la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo adicional tres veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-50% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

35

Compuesto 219C

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-(metilsulfonil)-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 219B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49-7,50 (m, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,13 (s, 4H), 2,95 (s, 2H), 2,36-2,38 (m, 2H), 2,03-2,16 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 1,66-1,69 (m, 2H), 1,38-1,402 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

45 **Compuesto 220**

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il]metoxi]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 220A

## 4-((4-Fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

Se añadió hidruro de sodio (0,596 g) a una solución del Compuesto 37C (0,500 g) en tetrahydrofurano (5 ml). Se añadió tetrahydrofurano adicional (25 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos, se añadió entonces 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida (1,145 g) en forma de una solución en tetrahydrofurano (5 ml). Después de agitar durante 2 horas, se repartió la mezcla de reacción entre HCl acuoso 1 N (50 ml) y diclorometano (200 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía el sólido resultante sobre gel de sílice (Reveleris 80 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,5 a 7,5%/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/min), proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 220B

10 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-[[trifluorometil]sulfonyl]fenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 220A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,35-8,22 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,49 (d, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,42 (d, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,10 (s, 6H), 2,15 (s, 6H), 2,02-1,74 (m, 6H), 1,40 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

## Compuesto 221

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

20 Compuesto 221A

## 4-((4-Metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metanol el (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

## Compuesto 221B

25 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[4-metiltetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 221A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04-8,06 (m, 2H), 7,50-7,53 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 3,53-3,58 (m, 2H), 3,09 (s, 4H), 2,82 (s, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,58-1,63 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,30-1,34 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,92 (s, 6H).

## Compuesto 222

**4-(4-[[4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de etilo**

35 Compuesto 222A

## 4-(2-Nitro-4-sulfamoilfenil)piperazin-1-carboxilato de etilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por piperazin-1-carboxilato de etilo la 1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## Compuesto 222B

40 4-(4-[[4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]-2-nitrofenil)piperazin-1-carboxilato de etilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 222A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,52 (br s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,29 (m, 2H), 4,07 (c, 2H), 3,47 (m, 4H), 3,17 (d, 2H), 3,00 (m, 8H), 2,73 (s, 2H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,20 (t, 3H), 0,93 (s, 6H).

## Compuesto 223

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[4-(morfolin-4-il)piperidin-1-il]-3-**

**nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 223A

4-(4-Morfolinopiperidin-1-il)-3-nitrobenzenosulfonamida

5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-(piperidin-4-il)morfolina la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 223B

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

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 223A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,53 (br s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,29 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 3,01 (m, 4H), 2,80 (t, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,47 (m, 4H), 2,32 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (m, 3H), 1,82 (m, 2H), 1,44 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 224**

15 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3R)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]amino}fenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 224A

(R)-1-(Oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo

20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 224B

(R)-1-(Oxetan-3-il)pirrolidin-3-amina

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 224A el (S)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metilo en el procedimiento para el Compuesto 168A.

Compuesto 224C

(R)-3-Nitro-4-(1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-ilamino)benzenosulfonamida

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida la 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida y por el Compuesto 224B el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el procedimiento para el Compuesto 6A.

Compuesto 224D

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3R)-1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]amino}fenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 224C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,36 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,67 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,28 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 225**

40 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]amino}-3-(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 225A

(R)-4-(1-(1,3-Difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida

45 Se añadió diisopropiletilamina (0,559 ml) al Compuesto 207A (0,217 g) y 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonyl)benzenosulfonamida (0,281 g) en tetrahidrofurano (5 ml) y se dejó agitar la reacción a tempera-

tura ambiente durante 1 hora y se calentó entonces a 50°C durante 1 hora. Se concentró la reacción, se cargó el residuo en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyó con un gradiente de metanol al 0,75%/diclorometano a metanol al 7,5%/diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 225B

5 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]amino}-3-{(trifluorometil)sulfonyl}fenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 225A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,52-11,23 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,10-6,97 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,60 (dd, 4H), 4,20 (s, 1H), 3,11-2,63 (m, 12H), 2,19 (d, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,40 (d, 2H), 0,92 (s, 6H).

Compuesto 226

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-isopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

15 Compuesto 226A

4-(4-(N-(2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoyl)sulfamoyl)-2-nitrofenilamino)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió base de Hunig (1 ml) a una solución del Compuesto 82 (800 mg) y 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (203 mg) en dioxano (10 ml). Se agitó la mezcla a 120°C durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se cargó el residuo en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con metanol al 3% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 226B

25 2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperidin-4-ilamino)fenilsulfonyl)benzamida

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución el Compuesto 226A (902 mg) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró la mezcla a vacío y se concentró con diclorometano dos veces, proporcionando el producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Compuesto 226C

30 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(1-isopropilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se añadieron acetona (54 mg) y MP-cianoborohidruro (150 mg, 2,25 mmol/g) a una solución del Compuesto 226B (79 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) y ácido acético (1 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado, se cargó el residuo en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con NH<sub>3</sub> 7 N en metanol al 5 al 10% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s, 1 H), 8,34 (m, 1H), 7,93 (m, 2H), 7,66 (m, 4H), 7,35 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,59 (dd, 1H), 6,50 (d, 1H), 3,11 (m, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,26 (m, 9H), 1,97 (s, 3H), 1,40 (t, 2H), 1,23 (s, 8H), 0,94 (s, 6H).

Compuesto 227

40 **N-({4-[(1-terc-Butilpiperidin-4-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 227A

1-terc-Butilpiperidin-4-amina

Se añadieron formiato de amonio (20,3 g) y 0,5 g de Pd/C (al 10%) a una solución de 1-terc-butilpiperidin-4-one (5,0 g) en metanol (100 ml) y agua (10 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se filtró la mezcla, se concentró el filtrado a vacío, se diluyó el residuo con acetato de etilo (500 ml) y se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y filtrar, se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 227B

4-(1-terc-Butilpiperidin-4-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- Se añadió base de Hunig (6 ml) a una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (2,2 g) y Compuesto 227A (1,56 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Se agitó la mezcla durante 3 días. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml) y se agitó hasta que desapareció el sólido en la solución. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. Se extrajeron las capas acuosas combinadas de nuevo con acetato de etilo y se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar, se evaporó el disolvente, proporcionando el compuesto del título.
- 5 **Compuesto 227C**
- N-({4-([1-terc-Butilpiperidin-4-il]amino)-3-nitrofenil}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
- 10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 227B el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,51 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,28 (m, 1H), 3,04 (m, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,25 (m, 9H), 1,95 (s, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,32 (m, 9H), 0,93 (s, 6H).
- 15 **Compuesto 228**
- 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-([1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**
- Compuesto 228A
- 3-((2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo
- 20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.
- Compuesto 228B
- 3-Nitro-4-(piperidin-3-ilmetilamino)benzenosulfonamida
- Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 228A el Compuesto 113A en el procedimiento para el Compuesto 134A.
- 25 **Compuesto 228C**
- 4-((1-(2-Metoxietil)piperidin-3-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida
- Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 228B el Compuesto 134A y por bromuro de 2-metoxietilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.
- 30 **Compuesto 228D**
- 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-([1-(2-metoxietil)piperidin-3-il]metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
- Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 228C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>, 90°C) δ 12,40 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (m, 2H), 7,95 (br s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,65-3,50 (m, 5H), 3,20 (s, 3H), 3,04 (m, 5H), 2,81 (s, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,24 (m, 7H), 2,06 (s, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,57 (m, 2H), 1,42 (t, 2H), 1,15 (m, 1H), 0,95 (s, 6H).
- 35 **Compuesto 229**
- 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-([1-(cianometil)piperidin-3-il]metil)amino]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**
- Compuesto 229A
- 4-((1-(Cianometil)piperidin-3-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida
- Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 228B el Compuesto 134A y por 2-bromoacetronitrilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.
- 45 **Compuesto 229B**
- 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-([1-(cianometil)piperidin-3-

il]metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 229A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,99 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,51 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,71-2,65 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,50 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,07-0,99 (m, 1H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 230

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]metoxi}-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 230A

4-((4-Fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

Se añadió hidruro de sodio (0,342 g) a una solución de (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanol (0,315 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida (0,658 g) en forma de una solución en tetrahidrofurano (2 ml), seguido de tetrahidrofurano adicional (5 ml). Después de agitar durante 1 hora, se vertió la reacción en diclorometano (50 ml) y agua (25 ml) y se ajustó el pH de la capa acuosa a 8. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía el aceite resultante sobre gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de NH<sub>3</sub> 7 N en metanol al 1,0 a 10%/diclorometano durante 20 minutos y manteniendo entonces NH<sub>3</sub> 7 N en metanol al 10%/diclorometano durante 5 minutos (flujo= 30 ml/min), proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 230B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il]metoxi}-3-[(trifluorometil)sulfonil]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 230A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,63-11,57 (m, 1H), 8,40-8,36 (m, 1H), 8,28-8,17 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,50-7,32 (m, 5H), 7,05 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,68-6,61 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,55-4,40 (m, 2H), 3,06 (s, 8H), 2,79 (s, 4H), 2,06 (d, 13H), 1,39 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 231

**N-[(5-Cloro-6-[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 231A

(R)-5-Cloro-6-(1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-ilamino)piridin-3-sulfonamida

Se añadió diisopropiletilamina (0,131 ml) al Compuesto 207A (0,051 g) y al Compuesto 40A (0,049 g) en dioxano (5 ml), se calentó la reacción a 75°C durante 1 hora y después a 85°C durante 2 días. Se concentró la reacción, se cargó sobre gel de sílice (Reveleris 12 g) y se eluyó con un gradiente de metanol al 0,75%/diclorometano a metanol al 7,5%/diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 231B

N-[(5-Cloro-6-[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]amino]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 231A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (s, 1H), 11,44-11,11 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,77-4,39 (m, 5H), 3,19-2,63 (m, 11H), 2,19 (s, 7H), 1,91 (d, 3H), 1,38 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 232

**4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo**

Compuesto 232A

4-Nitrosopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se enfrió a -10°C HCl acuoso 6 N (30 ml) en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se añadió piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (10 g). Se añadió lentamente nitrito de sodio (4,5 g) disuelto en 35 ml de agua. Se usó NaOH (10 g en 20 ml de agua) para neutralizar la solución. Se usó diclorometano (3x 50 ml) para extraer el producto. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y filtrar, se concentró la solución. Se añadió el producto bruto a una columna de gel de sílice (Analogix, SF65-400 g) y se purificó eluyendo con acetato de etilo al 0-30% en hexano.

Compuesto 232B

4-Aminopiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

10 Se añadieron el Compuesto 232A (0,15 g) y zinc (1 g) en agua/metanol (1:1, 10 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml, proporcionando una suspensión. Se enfrió la mezcla a 0°C. Se añadió lentamente HCl acuoso 12 N (2 ml) y se agitó la mezcla a 0°C durante 30 minutos. Se usó una solución de NaOH acuoso para ajustar la mezcla a pH básico. Se filtró la mezcla y se extrajo con éter (3x 30 ml). Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrar y concentrar, se añadió el producto bruto a una columna de gel de sílice (Analogix, SF15-12 g) y se purificó eluyendo con acetato de etilo al 0-25% en hexano.

Compuesto 232C

15 4-(2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 232B la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 232D

20 4-[(4-[[4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoi]sulfamoil]-2-nitrofenil)amino]piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 232C el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,47 (br s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,61 (dd, 1H), 6,27 (m, 2H), 2,99 (m, 5H), 2,76 (m, 6H), 2,19 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,41 (m, 11H), 1,24 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

25 **Compuesto 233**

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-(pentafluoro-lamba~6~sulfanil)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 233A

Pentafluoruro de 2-(5-bromo-2-nitrofenil)azufre

30 Se añadió KNO<sub>3</sub> (780 mg) a una solución de pentafluoruro de 3-bromofenilazufre (2,18 g) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (5 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con dietiléter (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y filtrar, se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 233B

Pentafluoruro de 2-(5-bromo-2-aminofenil)azufre

35 Se añadieron el Compuesto 233A (6,4 g) y tetrahidrofurano (300 ml) a Ra-Ni, (12,80 g) en un frasco a presión de 50 ml y se agitó la mezcla durante 2 horas a 207 kPa y temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y se concentró a vacío, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 233C

4-Bromo-2-pentafluorosulfanil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)anilina

40 Se añadieron tetrahidro-2H-pirano-4-carbaldehído (1,68 g) y decaborano (1,1 g) a una solución del Compuesto 233B (4,4 g) en metanol (50 ml). Se agitó la mezcla y se monitorizó por cromatografía de capa fina. Se añadió más tetrahidro-2H-pirano-4-carbaldehído (500 mg) a la mezcla agitada para llevar la reacción hasta la terminación. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se añadieron acetato de etilo (500 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente y la cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20% en hexano) dieron el compuesto del título.

45

Compuesto 233D

4-Tioacetoxi-2-pentafluorosulfanil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)anilina

5 Se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (27 mg) y xantfos (33 mg) a una solución del Compuesto 233C (456 mg) y etanotioato de potasio (197 mg) en dioxano (4 ml), seguidos de N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml). Se purgó la mezcla con argón, se selló y se agitó con radiación de microondas durante 60 minutos a 120°C. Se disolvió la mezcla en acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente, seguido de cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 20% en hexano) proporcionaron el compuesto del título.

Compuesto 233E

3-Pentafluorosulfanil-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenilsulfonamida

10 Se añadió N-clorosuccinimida (527 mg) a una mezcla de HCl acuoso 2 N (1,5 ml) y acetonitrilo (12 ml) y se enfrió entonces a 0°C. Se añadió una solución del Compuesto 233D (386 mg) en acetonitrilo (3 ml) a la mezcla, que se agitó entonces a 0°C durante 2 horas, se diluyó entonces con acetato de etilo (300 ml), se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se disolvió el residuo en alcohol isopropílico (20 ml) y se enfrió a 0°C agitando. Se añadió entonces hidróxido de amonio (conc., 10 ml) a la mezcla. Después de agitar durante 2 horas, se concentró la mezcla a vacío y se añadió el residuo a acetato de etilo (400 ml) y agua (150 ml).  
15 Se lavó la capa orgánica con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se purificó el residuo por columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20% en diclorometano), proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 233F

20 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-(pentafluoro-lambda~6~sulfanil)-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 233E el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (s, 1H), 11,33 (m, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,02 (m, 3H), 6,67 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 3,05 (m, 4H), 2,73 (s, 2H), 2,21 (m, 8H), 1,97 (m, 3H), 1,29 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

## 25 **Compuesto 234**

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

Compuesto 234A

4-Viniltetrahidro-2H-piran-4-ol

30 Se trató dihidro-2H-piran-4(3H)-ona (8,01 g) en etiléter anhidro (50 ml) con bromuro de vinilmagnesio 1,0 M (104 ml) durante 20 minutos a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la reacción con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se separó la capa orgánica. Se extrajo la capa acuosa con etiléter adicional tres veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 20% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.  
35

Compuesto 234B

4-Metoxi-4-viniltetrahidro-2H-pirano

40 Se añadió hidruro de sodio al 60% (5,28 g) en porciones a una solución del Compuesto 234A (9,4 g) en tetrahidrofurano (150 ml) a 0°C. Después de completar la adición, se calentó la solución a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar, se añadió a esta suspensión lentamente sulfato de dimetilo (8,41 ml). Se calentó la solución a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se hidrolizó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado frío. Después de extraer con dietiléter varias veces, se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 1-10% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

45 Compuesto 234C

4-Metoxitetrahidro-2H-piran-4-carbaldehido

50 Se trató el Compuesto 234B (4,3 g) en tetrahidrofurano (200 ml) y agua (67 ml) con tetróxido de osmio al 4% en agua (9,24 ml). Se añadió a esta solución peryodato de potasio (13,91 g) en porciones durante 2 horas. Se agitó la solución durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla seguida de extracciones repetidas con dietiléter. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-20% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 234D

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

5 Se enfrió a 0°C el Compuesto 234C (1,8 g) en 2-propanol (28 ml) y agua (7 ml). Se añadió a esta solución borohidru-  
ro de sodio (0,709 g). Se agitó la solución y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 horas. Se inactivó la  
reacción con acetona y se agitó durante otra hora. Se separó el líquido transparente del sólido por decantación. Se  
usó acetato de etilo adicional para lavar el sólido y se decantó la mezcla. Se concentraron las soluciones orgánicas  
combinadas. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:  
hexano 1:1, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 234E

10 4-((4-Metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 234D el (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el  
procedimiento para el Compuesto 24A.

## Compuesto 234F

15 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-  
il)metoxi)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 234E el Compuesto 11B en el procedimiento para  
el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,04-8,07 (m, 2H), 7,50-7,53  
(m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,65-3,67 (m,  
2H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,10 (s, 4H), 2,86 (s, 2H), 2,30 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,61-1,74 (m,  
4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

## Compuesto 235

**4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-((3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-  
il)pirrolidin-3-il]oxi)-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 235A

25 (R)-3-(2-Nitro-4-sulfamoilfenoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo el (tetrahydro-  
2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

## Compuesto 235B

30 (R)-3-(4-(N-(2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-  
il)benzoil)sulfamoil)-2-nitrofenoxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 235A el  
Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G.

## Compuesto 235C

35 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-((3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-  
3-il]oxi)-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

40 Se añadió ácido trifluoroacético (0,377 ml) a una solución del Compuesto 235B (0,230 g) en diclorometano (3 ml).  
Después de agitar durante 4 horas, se concentró la reacción, se disolvió entonces en diclorometano (3 ml) y se trató  
con 1,3-difluoropropan-2-ona (0,028 g) seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (0,078 g). Después de agitar duran-  
te 4 horas, se inactivó la reacción mediante la adición de NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y diclorometano (5 ml). Se diluyó  
la reacción con diclorometano (250 ml) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (100 ml). Se separó la capa orgánica,  
se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La trituración con aceto-  
nitrilo proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03  
(s, 2H), 7,52 (d, 3H), 7,35 (d, 3H), 7,04 (d, 2H), 6,75-6,60 (m, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,17-5,06 (m, 1H), 4,60  
(d, 4H), 2,98 (d, 12H), 2,37-2,02 (m, 6H), 1,96 (s, 3H), 1,39 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

## 45 Compuesto 236

**4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([4-(oxetan-3-il)piperazin-  
1-il]amino)fenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 236A

2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(piperazin-1-ilamino)fenilsulfonil)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 232D el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

5 Compuesto 236B

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-([4-(oxetan-3-il)piperazin-1-il]amino)fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 236A el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por oxetan-3-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (br s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,53 (m, 4H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,88 (m, 4H), 2,74 (m, 4H), 2,09 (m, 11H), 1,38 (t, 2H), 0,91 (s, 6H).

**Compuesto 237**

15 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-([4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piperazin-1-il]amino)fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 236A el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por dihidro-2H-piran-4(3H)-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (br s, 1H), 9,27 (d, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,44 (m, 2H), 8,12 (d, 1H), 7,68 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,91 (m, 5H), 2,76 (s, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,39 (m, 7H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 238**

**4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 238A

25 (R)-3-Nitro-4-(tetrahidrofuran-3-ilamino)benzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-tetrahidrofuran-3-amina el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el procedimiento para el Compuesto 6A.

Compuesto 238B

30 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3R)-tetrahidrofuran-3-ilamino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 238A el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,19 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,04 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,18 (m, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 239**

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

40 Compuesto 239A

(4,4-Difluorociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo

45 Se agitaron (4-oxociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (5 g) y trifluoruro de dietilaminoazufre (7,45 g) en diclorometano (100 ml) durante 24 horas. Se inactivó la mezcla con tampón a pH 7 (100 ml) y se vertió en éter (400 ml). Se separó la solución resultante, se lavó la capa orgánica dos veces con agua y una vez con salmuera y se concentró entonces, proporcionando el producto bruto y el subproducto de fluoroolefina en una relación 3:2. Se suspendió el material bruto en tetrahidrofurano (70 ml) y agua (30 ml), se añadieron N-óxido de N-metilmorfolina (1,75 g) y OsO<sub>4</sub> (solución al 2,5% en peso en t-butanol) y se agitó la mezcla durante 24 horas. Se añadió entonces Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 g) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se diluyó entonces la mezcla con éter (300 ml), se separó la solución resultante, se aclaró dos veces con agua y una vez con salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto usando acetato de etilo al 5-10% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

50

## Compuesto 239B

(4,4-Difluorociclohexil)metanamina

Se agitó durante 2 horas una solución del Compuesto 239A (3 g) en diclorometano (35 ml), ácido trifluoroacético (15 ml) y trietilsilano (1 ml). Se concentró la solución, se concentró entonces en tolueno y se dejó a alto vacío durante 24 horas. Se incorporó el semisólido a éter/hexano y se filtró, proporcionando el compuesto del sólido en forma de su sal de ácido trifluoroacético.

## Compuesto 239C

4-((4,4-Difluorociclohexil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 239B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## Compuesto 239D

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 239C el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,40 (s, 1H), 11,61 (br s, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,50 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,37 (m, 4H), 3,06 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,97 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,38 (m, 2H), 1,20 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

## Compuesto 240

**N-(4-[[1-(terc-Butilpiperidin-4-il)amino]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 240A

4-(1-terc-Butilpiperidin-4-ilamino)-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida

Se añadió base de Hunig (1 ml) a una mezcla de 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida (307 mg) y el Compuesto 227A (156 mg) en tetrahidrofurano (4 ml). Se agitó la mezcla durante 3 días. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml) y agua (100 ml) y se agitó hasta que desapareció el sólido en la solución. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar, se extrajeron las capas acuosas combinadas de nuevo con acetato de etilo y se secó la capa orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar, se evaporó el disolvente, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 240B

N-(4-[[1-(terc-Butilpiperidin-4-il)amino]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 240A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,53 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,43 (m, 1H), 6,29 (d, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,05 (m, 6H), 2,73 (s, 3H), 2,19 (m, 8H), 1,96 (s, 3H), 1,27 (m, 12H), 0,92 (s, 6H).

## Compuesto 241

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil]amino]-3-[[trifluorometil]sulfonil]fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 241A

2-((4-Sulfamoil-2-(trifluorometilsulfonil)fenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo la (tetrahidropiran-4-il)metilamina y por 4-fluoro-3-(trifluorometilsulfonil)bencenosulfonamida la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## Compuesto 241B

2-((4-(N-(2-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-

il)benzoil)sulfamoil)-2-(trifluorometilsulfonyl)fenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 241A el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G.

Compuesto 241 C

5 2-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(4-(morfolin-2-ilmetilamino)-3-(trifluorometilsulfonyl)fenilsulfonyl)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 241B el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

Compuesto 241D

10 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-([4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil)amino)-3-[(trifluorometil)sulfonyl]fenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 241C el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por oxetan-3-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,54 (t, 2H), 4,43 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,39 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (br s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,56 (d, 1H), 2,21 (br s, 4H), 2,15 (t, 2H), 1,94 (m, 3H), 1,76 (t, 1H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 242**

20 **N-[(5-Cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 242A

5-Cloro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 138D.

25 Compuesto 242B

N-[(5-Cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 242A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,03-7,05 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,69-3,71 (m, 3H), 3,48-3,53 (m, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,14-2,20 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,65-1,76 (m, 4H), 1,38 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 243**

35 **N-(5-Cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 243A

5-Cloro-6-(1-ciclopropilpiperidin-4-ilamino)piridin-3-sulfonamida

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 40A la 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida, por 1-ciclopropilpiperidin-4-amina el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina y por base de Hunig la N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-tetrametiletano-1,2-diamina en el procedimiento para el Compuesto 6A.

Compuesto 243B

N-(5-Cloro-6-[(1-ciclopropilpiperidin-4-il)amino]piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 243A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,97 (d a, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,03 (br m, 6H), 2,73 (s, 2H), 2,42 (br m, 2H), 2,18 (br m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,80 (m, 3H), 1,62 (m, 2H), 1,38

(t, 2H), 0,91 (s, 6H), 0,47 (m, 2H), 0,40 (br m, 2H).

#### Compuesto 244

**N-[[5-Cloro-6-[[[(2S)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

5 Compuesto 244A

(S)-2-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (S)-2-(hidroximetil)-morfolin-4-carboxilato de terc-butilo el tetrahidro-2H-piran-4-ilmetanol y por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

10 Compuesto 244B

(S)-5-Cloro-6-(morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 244A el Compuesto 113A en el procedimiento para el Compuesto 134A.

Compuesto 244C

15 (S)-5-Cloro-6-((4-(cianometil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 244B el Compuesto 134A y por 2-bromoacetronitrilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

Compuesto 244D

20 N-[[5-Cloro-6-[[[(2S)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 244C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 12,99 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,63 (dt, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,91 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,58 (d, 1H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

25

#### Compuesto 245

**N-[[5-Cloro-6-[[[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 245A

30 (S)-5-Cloro-6-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 244B el Compuesto 134A y por clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

Compuesto 245B

35 N-[[5-Cloro-6-[[[(2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 245A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,85-4,46 (m, 3H), 4,45-3,87 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,86 (t, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,27 (m, 8H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

40

#### Compuesto 246

**N-[[5-Cloro-6-[[[(2R)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 246A

45 (R)-2-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo el tetrahidro-2H-piran-4-ilmetanol y por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 246B

5 (R)-5-Cloro-6-(morfolin-2-ilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 246A el Compuesto 113A en el procedimiento para el Compuesto 134A.

Compuesto 246C

(R)-5-Cloro-6-((4-(cianometil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 246B el Compuesto 134A y por 2-bromoacetronitrilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

Compuesto 246D

N-[(5-Cloro-6-[(2R)-4-(cianometil)morfolin-2-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 246C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 12,99 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,63 (dt, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,91 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,58 (d, 1H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

20 **Compuesto 247**

**N-[(5-Cloro-6-[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 247A

(R)-5-Cloro-6-((4-(2-(dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 246B el Compuesto 134A y por clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

Compuesto 247B

N-[(5-Cloro-6-[(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 247A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,11 (t, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,85-4,46 (m, 3H), 4,45-3,87 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,21 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,86 (t, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,27 (m, 8H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

35 **Compuesto 248**

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 248A

5-Bromo-3-fluoro-2-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 5-bromo-2,3-difluoropiridina la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y por el Compuesto 37C el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 248B

5-Fluoro-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo

45 Se combinaron el Compuesto 248A (0,308 g), carbamato de terc-butilo (0,141 g), acetato de paladio(II) (0,011 g),

5 xantfos (0,043 g) y carbonato de cesio (0,489 g) con dioxano (5,0 ml) en un vial de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética. Se purgó el vial con nitrógeno, se tapó y se agitó a 100°C durante una noche. Se añadieron acetato de paladio(II) (0,011 g), xantfos (0,043 g) y carbamato de terc-butilo (0,141 g) adicionales y se continuó el calentamiento a 100°C durante 8 horas. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el concentrado con acetato de etilo al 7-25% en hexanos como eluyente.

#### Compuesto 248C

Cloruro de 5-fluoro-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonilo

10 Se añadió gota a gota con enfriamiento con hielo, cloruro de tionilo (1,563 ml) durante 20 minutos a agua (9 ml). Se agitó la mezcla durante 12 horas, proporcionando una solución que contenía SO<sub>2</sub>. Separadamente, se añadió el Compuesto 248B (0,295 g) a una mezcla de 1,4-dioxano (3,2 ml) y HCl concentrado (8 ml) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos, se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (0,065 g) en agua (2 ml) y se continuó agitando a 0°C durante 3 horas. Se añadieron entonces secuencialmente cloruro de cobre(I) (0,042 g) y después la solución recién preparada de material diazotado a la solución que contiene SO<sub>2</sub> anteriormente preparada. Se agitó la solución resultante durante 30 minutos y se extrajo entonces con acetato de etilo (2 x 125 ml). Se secaron los extractos combinados (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el concentrado en gel de sílice con acetato de etilo al 5% en hexanos como eluyente.

#### Compuesto 248D

5-Fluoro-6-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

20 Se trató el Compuesto 248C (0,08 g) en isopropanol (2 ml) a 0°C con hidróxido de amonio (1,697 ml), se agitó durante una noche y se concentró entonces hasta sequedad. Se suspendió el sólido obtenido en agua, se filtró, se aclaró con agua y se secó a alto vacío, proporcionando el compuesto del título.

#### Compuesto 248E

25 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-fluoro-6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 248D el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (s, 1H), 9,03 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,55 (d, 2H), 3,80 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,88 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 250

**N-([5-Cloro-6-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

#### Compuesto 250A

35 5-Cloro-6-((3-metiloxetan-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (3-metiloxetan-3-il)metanol el (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

#### Compuesto 250B

40 N-([5-Cloro-6-[3-hidroxi-2-(hidroximetil)-2-metilpropoxi]piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 250A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (s, 1H), 9,22 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (t, 2H), 7,43-7,46 (m, 2H), 7,04-7,09 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,45-6,54 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,74 (d, 2H), 3,03-3,11 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,10-2,17 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,16 (s, 3H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 251

**4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([6-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

#### Compuesto 251A

## 5-Bromo-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanol el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por 5-bromo-6-cloropiridin-3-sulfonamida la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

## 5 Compuesto 251B

## 6-((4-Fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se añadió paladio sobre carbono al 10% (57,6 mg) a una suspensión de 5-bromo-6-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida (200 mg) y ciclohexeno (0,549 ml) en acetato de etilo (10 ml). Se agitó la suspensión durante 60 minutos a 120°C. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró. Se purificó el producto por cromatografía ultrarrápida en fase inversa (C18, 150 g, acetonitrilo 10-100%/H<sub>2</sub>O/ácido trifluoroacético al 0,1%).

10

## Compuesto 251C

## 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([6-([4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 251B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (s, 1H), 9,29 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,50 (d, 2H), 3,81-3,89 (m, 2H), 3,70-3,81 (m, 2H), 3,02-3,12 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,10-2,18 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,77-1,94 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

## Compuesto 252

## 20 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

## Compuesto 252A

## (4-(1,3-Difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbamato de terc-butilo

25

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1,3-difluoropropan-2-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por morfolin-2-ilmetilcarbamato de terc-butilo el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A.

## Compuesto 252B

## (4-(1,3-Difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metanamina

30

Se trató una solución del Compuesto 252A (538 mg) en dioxano (4 ml) con HCl 4,0 M en solución de dioxano (1,8 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción a vacío y se usó sin purificación adicional.

## Compuesto 252C

## 4-((4-(1,3-Difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

35

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 252B la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## Compuesto 252D

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

40

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 252C el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (s, 1H), 8,59 (t, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,39 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,69 (t, 2H), 4,57 (t, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,41 (m, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,91 (d, 1H), 2,74 (m, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,20 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,95 (br s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

## 45 Compuesto 253

## N-([5-Cloro-6-([1-(cianometil)piperidin-4-il]metoxi)piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

## Compuesto 253A

4-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo el tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

## Compuesto 253B

Ditrifluoroacetato de 5-cloro-6-(piperidin-4-ilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 253A el Compuesto 39A en el procedimiento para el Compuesto 39B.

## 10 Compuesto 253C

5-Cloro-6-((1-(cianometil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

15 Se combinaron el Compuesto 253B (0,061 g), 2-cloroacetnitrilo (0,017 g), carbonato de sodio (0,025 g) y N,N-dimetilformamida (1 ml) en un vial de 4 ml y se calentó a 60°C durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el concentrado con metanol al 2-10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente.

## Compuesto 253D

N-[[5-Cloro-6-[[1-(cianometil)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 253C el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, piridina- d<sub>5</sub>) δ 13,04 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (t, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,50 (m, 2H), 4,18 (d, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,24 (m, 4H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,69 (m, 3H), 1,41 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 254**

25 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((3R)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 254A

(R)-3-(2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-3-aminopirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

## 30 Compuesto 254B

(R)-3-Nitro-4-(pirrolidin-3-ilamino)benzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 254A el Compuesto 113A en el procedimiento para el Compuesto 134A.

## Compuesto 254C

35 (R)-4-(1-(2-(2-Metoxietoxi)etil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se añadieron carbonato de sodio (132 mg) y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano (0,155 ml) a una solución de (R)-3-nitro-4-(pirrolidin-3-ilamino)benzenosulfonamida (440 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 60°C durante 18 horas y, después de procesamiento acuoso, se purificó el producto bruto en gel de sílice con un gradiente de metanol al 2,5-10% en cloruro de metileno, proporcionando el compuesto del título.

## 40 Compuesto 254D

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((3R)-1-[2-(2-metoxietoxi)etil]pirrolidin-3-il)amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-il-oxi)benzamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 254C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 12,96 (m, 1H), 9,25 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (t, 1H) 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,55 (m,

1H), 6,47 (m, 1H), 5,26 (br s, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,53 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,78 (s, 2H), 2,75-2,66 (m, 3H), 2,37 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 1H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 255

- 5 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 255A

(R)-4-(1-(2-(Dimetilamino)acetil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo el 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en el procedimiento para el Compuesto 254C, excepto porque la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

Compuesto 255B

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[[(3R)-1-(N,N-dimetilglicil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 255A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,01 (d, 1H), 9,26 (m, 1H), 8,46-8,33 (m, 3H), 8,14 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,01-6,89 (m, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,32 (br s, 1H), 4,27-4,14 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,82-3,62 (m, 3H), 3,27-3,15 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,34 (2, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 3H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,87-1,81 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

- 20 **Compuesto 256**

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il]amino]fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 256A

3-(2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

- 25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 3-aminoazetidín-1-carboxilato de terc-butilo el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina en el procedimiento para el Compuesto 6A.

Compuesto 256B

4-(Azetidín-3-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 256A el (S)-4,4-difluoropirrolidin-1,2-dicarboxilato de 1-terc-butil-2-metilo en el procedimiento para el Compuesto 168A.

Compuesto 256C

3-Nitro-4-(1-(oxetan-3-il)azetidín-3-ilamino)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 256B el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

- 35 **Compuesto 256D**

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-nitro-4-[[1-(oxetan-3-il)azetidín-3-il]amino]fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 256C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,04 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,55 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,66 (t, 2H), 4,58 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,71 (m, 3H), 3,12 (dd, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (t, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 257

- 45 **N-[[5-Cloro-6-[[1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 257A

4-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 126A el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

## 5 Compuesto 257B

Ditrifluoroacetato de 5-cloro-6-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 257A el Compuesto 39A en el procedimiento para el Compuesto 39B.

## Compuesto 257C

## 10 5-Cloro-6-((1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se trató el Compuesto 257B (0,166 g) en acetonitrilo (3 ml) con 2-cloroacetoneitrilo (0,027 g) y carbonato de sodio (0,064 g), se calentó a 60°C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a cromatografía en gel de sílice con metanol al 0 a 3% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente. Se suspendió el sólido obtenido en agua, se filtró, se aclaró con agua y dietiléter y se secó en una estufa a vacío a 80°C.

## 15 Compuesto 257D

N-[[5-Cloro-6-[[1-(cianometil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 257C el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (m, 2H), 4,49 (d, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,26 (t, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 258**25 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[2(2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 258A

(S)-2-(Tosiloximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron trietilamina (1,604 ml) y cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1,097 g) a una solución de (S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (1 g) en diclorometano (50 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 72 horas. Se diluyó la reacción con cloruro de metileno (50 ml) y salmuera (100 ml). Se extrajo la capa de salmuera con cloruro de metileno (75 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se secaron y se concentraron. Se purificó el material bruto en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 15-65% en hexano, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 258B

## 35 (S)-2-(Azidometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se agitó a 90°C durante 4 horas una solución del Compuesto 258A (1,66 g) y azida de sodio (0,581 g) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml). Se enfrió la mezcla y se concentró hasta sequedad. Se incorporó el residuo a una solución de carbonato de sodio acuosa al 5% y se extrajo con cloruro de metileno. Se secó la solución orgánica (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, proporcionando un sólido.

## 40 Compuesto 258C

(R)-2-(Aminometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se obtuvo este compuesto mediante la hidrogenación del Compuesto 258B bajo 414 kPa de hidrógeno en paladio sobre carbono al 10% en metanol durante 24 horas, seguido de filtración y evaporación del disolvente.

## Compuesto 258D

## 45 (R)-2-((2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 258C la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 258E

(S)-4-(Morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 258D el Compuesto 113A en el procedimiento para el Compuesto 134A.

Compuesto 258F

(R)-4-((4-(2-(Dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 258E el Compuesto 134A y por clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo el yoduro de metileno en el procedimiento para el Compuesto 134B.

Compuesto 258G

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-((2R)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 258F el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,87 (br s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,32 (dd, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (s, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Compuesto 259**

- 20 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-((2S)-4-(N,N-dimetilglicil)morfolin-2-il]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 259A

(R)-2-(Tosiloximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

- 25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (R)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo el (S)-2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 258A.

Compuesto 259B

(R)-2-(Azidometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 259A el Compuesto 258A en el procedimiento para el Compuesto 258B.

- 30 Compuesto 259C

(S)-2-(Aminometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 259B el Compuesto 258B en el procedimiento para el Compuesto 258C.

Compuesto 259D

- 35 (S)-2-((2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 259C la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 259E

(R)-4-(Morfolin-2-ilmetilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 259D el Compuesto 113A en el procedimiento para el Compuesto 134A.

Compuesto 259F

(S)-4-((4-(2-(Dimetilamino)acetil)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 259E el Compuesto 134A y por clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

#### Compuesto 259G

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 259F el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,87 (br s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,55 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,95-3,76 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 3H), 3,32 (dd, 1H), 3,25-3,12 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,23 (s, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 260

**N-[(5-Cloro-6-{[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

#### Compuesto 260A

15 5-Cloro-6-((1-(2-(dimetilamino)acetil)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se combinaron el Compuesto 253B (0,061 g), clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo (0,061 g) y carbonato de sodio (0,032 g) en un vial de 4 ml con N,N-dimetilformamida (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo (0,037 g), carbonato de sodio (0,032 g) y N,N-dimetilformamida (1 ml) adicionales y se continuó agitando durante 24 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con metanol al 0 a 20% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente.

#### Compuesto 260B

N-[(5-Cloro-6-{[1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 260A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 12,91 (s, 1H), 9,16 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 4,81 (d, 1H), 4,15 (m, 3H), 3,24 (m, 2H), 3,04 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 2,79 (s, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,29 (m, 6H), 2,26 (m, 2H), 2,18 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,71 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,25 (m, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 261

**N-[(5-Cloro-6-[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]oxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

#### Compuesto 261A

(R)-3-(3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por (R)-3-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

#### Compuesto 261B

(R)-5-Cloro-6-(pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-sulfonamida

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 261A el (4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbamato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 252B.

#### Compuesto 261C

(R)-5-Cloro-6-(1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-sulfonamida

45 Se calentó a 80°C durante una noche una mezcla del Compuesto 261B (353 mg), 1,1-difluoro-2-yodoetano (268 mg) y carbonato de sodio (283 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua, salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. Se cargó el residuo en columna de gel de sílice y se eluyó usando un gradiente de metanol al 0,5 a 3% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 261D

N-[(5-Cloro-6-[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]oxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 261C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,55 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,05 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,33 (m, 1H), 6,24 (d, 1H), 6,25-5,97 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 2,98 (m, 6H), 2,86 (m, 6H), 2,55 (m, 2H), 2,24 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

## Compuesto 262

- 10 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(4-[(3R)-1-(cianometil)pirrolidin-3-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 262A

(R)-4-(1-(Cianometil)pirrolidin-3-ilamino)-3-nitrobencenosufonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-bromoacetónitrilo el 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en el procedimiento para el Compuesto 254C.

- 15 Compuesto 262B

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

- 20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 262A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,15 (br s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,93-2,86 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 3H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,31-2,21 (m, 3H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,75-1,68 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (m, 6H).

## Compuesto 263

- 25 **4-{4-[(4'-Clorobifenil-2-il)metil]-4-metoxipiperidin-1-il)-N-[(5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 263A

1-Oxa-6-azaespiro[2.5]octano-6-carboxilato de terc-butilo

- 30 Se añadió hidruro de sodio (6,63 g, al 60% en aceite mineral) a yoduro de trimetilsulfoxonio (36,5 g) en dimetilsulfóxido (150 ml) y tetrahidrofurano (150 ml) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió 4-oxopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (25,4 g) y se agitó la reacción durante 3 horas. Se vertió la reacción en agua (800 ml) y se extrajo tres veces con éter. Se lavaron los extractos combinados tres veces con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto bruto que se usó sin purificación adicional.

## Compuesto 263B

4-(2-(Benciloxi)bencil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 35 Se añadió bromuro de (2-(benciloxi)fenil)magnesio (33,8 ml, 1 M) a una solución del Compuesto 263A (6,0 g) y CuI (1,07 g) en tetrahidrofurano (220 ml) a 0°C durante 10 minutos. Se inactivó la reacción con tampón a pH 7 (20 ml), se extrajo dos veces con éter y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice usando acetato de etilo al 2-20% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

- 40 Compuesto 263C

4-Hidroxi-4-(2-hidroxibencil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadieron el Compuesto 263B (11,5 g) y metanol (120 ml) a níquel Raney (1,150 g) en un frasco a presión SS de 250 ml y se agitó durante 1 hora a 207 kPa en atmósfera de hidrógeno. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y se concentró la solución, proporcionando el compuesto del título.

- 45 Compuesto 263D

4-Hidroxi-4-(2-(trifluorometilsulfoniloxi)bencil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se agitó durante 24 horas una mezcla del Compuesto 263C (4,6 g), N-fenilbis(trifluorometanosulfonimida) (5,88 g) y base de Hunig (2,88 ml) en diclorometano (100 ml). Se concentró la mezcla y se sometió a cromatografía en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-50% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 263E

5 4-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-4-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se agitó a 70°C durante 24 horas una mezcla del Compuesto 263D (4,3 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,84 g), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,91 g) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,36 g) en 2-metiltetrahidrofurano (50 ml). Se enfrió la reacción y se inactivó con agua (50 ml), se extrajo dos veces con éter, se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto  
10 bruto en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-30% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 263F

4-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió hidruro de sodio (0,36 g, al 60% en aceite mineral) al Compuesto 263E (4,3 g) en tetrahidrofurano (40 ml) y se agitó la reacción durante 10 minutos. Se añadieron hexametilfosforamida (5 ml) y CH<sub>3</sub>I (2,34 ml) y se agitó la  
15 reacción a 50°C durante 18 horas. Se enfrió la reacción y se inactivó con agua (50 ml), se extrajo dos veces con éter y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto usando acetato de etilo al 5-25% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 263G

20 4-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-4-metoxipiperidina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 263F el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

Compuesto 263H

2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoato de metilo

25 Se agitó a 120°C durante 18 horas una solución del Compuesto 263G (1,4 g), el Compuesto 3H (1,06 g) y base de Hunig (0,75 ml) en dimetilsulfóxido (20 ml). Se enfrió la reacción y se inactivó con agua (200 ml), se extrajo tres veces con éter, se lavaron los extractos combinados tres veces con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto usando acetato de etilo al 5-50% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

30 Compuesto 263I

Ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-metoxipiperidin-1-il)benzoico

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 263H el Compuesto 3I en el procedimiento para el Compuesto 3J.

Compuesto 263J

35 4-{4-[(4'-Clorobifenil-2-il)metil]-4-metoxipiperidin-1-il}-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 263I el Compuesto 1E y por el Compuesto 96A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (s, 1H), 11,58 (br s, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,11 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,36 (m, 2H), 1,09 (m, 2H).

Compuesto 264

4-{4-[(4'-Clorobifenil-2-il)metil]-4-metoxipiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 263I el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (s, 1H), 11,40 (s a, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,44 (m, 3H), 7,28 (m, 5H), 7,13 (dd, 1H), 6,62 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,31 (m, 4H), 3,20 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,25 (m, 2H), 1,09 (m, 2H).

**Compuesto 265**

**4-(4-([9-(4-Clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

5 **Compuesto 265A**

4-(Piperidin-1-ilmetil)piridín-1-carboxilato de bencilo

Se añadió piperidina (6,46 g) a una solución de 4-formilpiridín-1-carboxilato de bencilo (12,5 g) en tolueno (120 ml). Se agitó la mezcla a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante una noche. Se concentró entonces la mezcla a vacío y se usó directamente el residuo en la siguiente etapa.

10 **Compuesto 265B**

9-Oxo-3-azaespiro[5.5]undec-7-eno-3-carboxilato de bencilo

Se añadió but-3-enona (3,89 g) a una solución del Compuesto 265A (15,88 g) en etanol (300 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante una noche. Se añadió entonces ácido acético (30 ml) a la mezcla, que se agitó de nuevo a reflujo durante una noche. Se concentró entonces la mezcla a vacío, se diluyó el residuo con acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente, la purificación en columna proporcionó el compuesto del título.

Compuesto 265C

9-Hidroxi-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de bencilo

Se añadieron el Compuesto 265B (21 g) y tetrahidrofurano (160 ml) a Pt-C al 5% húmedo (3,15 g) en un frasco a presión de 250 ml y se agitó durante 1 hora a 207 kPa y temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y se concentró el filtrado a vacío, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 265D

9-Oxo-3-azaespiro[5.5]undecano-3-carboxilato de bencilo

Se añadió peryodinano de Dess-Martin (11,2 g) a una solución del Compuesto 265C (8,0 g) en diclorometano (200 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó entonces la mezcla con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y filtrar, la concentración del disolvente proporcionó el producto, que se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Compuesto 265E

9-Cloro-8-formil-3-azaespiro[5.5]undec-8-eno-3-carboxilato de bencilo

30 Se añadió gota a gota oxocloruro de fósforo (2,33 ml) a una solución enfriada (0°C) del Compuesto 265D (7,5 g) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y diclorometano (30 ml). Se agitó entonces la mezcla durante una noche antes de diluir con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con acetato de sodio acuoso, agua (3x) y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y concentrar, se usó directamente el producto bruto en la siguiente reacción sin purificación adicional.

35 **Compuesto 265F**

9-(4-Clorofenil)-8-formil-3-azaespiro[5.5]undec-8-eno-3-carboxilato de bencilo

40 Se añadió agua (120 ml) a una mezcla de ácido 4-clorofenilborónico (5,94 g), Compuesto 265E (11,01 g), acetato de paladio(II) (142 mg), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,2 g) y bromuro de tetrabutilamonio (10,2 g). Se agitó la mezcla a 50°C durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (400 ml), se lavó con agua (3x) y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y concentrar, se cargó el residuo en una columna y se eluyó con acetato de etilo de 5 a 20% en hexano, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 265G

8-((4-(3-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-il)metil)-9-(4-clorofenil)-3-azaespiro[5.5]undec-8-eno-3-carboxilato de bencilo

45 Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,24 g) a una solución del Compuesto 15F (1,37 g) y el Compuesto 265F (1,65 g) en diclorometano (20 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la mezcla y se

evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 265H

2-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

- 5 Se añadieron el Compuesto 265G (2 g) y tetrahidrofurano (10 ml) a Pd(OH)<sub>2</sub>-C al 20% húmedo (0,400 g) en un frasco a presión de 50 ml y se agitaron durante 16 horas a 207 kPa y temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y la evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título.

Compuesto 265I

- 10 2-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se añadieron 1,3-difluoroacetona (139 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (157 mg) a una solución del Compuesto 265H (320 mg) en diclorometano (5 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

- 15 Compuesto 265J

Ácido 2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

- 20 Se añadió LiOH·H<sub>2</sub>O (120 mg) a una solución del Compuesto 265I (320 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (2 ml) y se agitó la solución durante una noche. Se enfrió la reacción, se neutralizó cuidadosamente con HCl acuoso 1 N y se extrajo con diclorometano (3x 50 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 265K

4-(4-([9-(4-Clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 265J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,61 (s, 1 H), 8,49 (d, 2 H), 7,72 (m, 1 H), 7,49 (m, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,07 (m, 3 H), 6,65 (dd, 1 H), 6,35 (d, 1 H), 6,20 (m, 1 H), 4,66 (m, 2 H), 4,50 (m, 2 H), 3,84 (m, 2 H), 3,04 (m, 5 H), 2,70 (m, 6 H), 2,23 (m, 6 H), 2,00 (m, 4 H), 1,35 (m, 12 H).

- 30 **Compuesto 266**

**4-(4-([9-(4-Clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 266A

- 35 2-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se añadieron acetona (143 mg) y triacetoxiborohidruro de sodio (157 mg) a una solución del Compuesto 265H (320 mg) en diclorometano (5 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

- 40 Compuesto 266B

Ácido 2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 266A el Compuesto 265I en el procedimiento para el Compuesto 265J.

- 45 Compuesto 266C

4-(4-([9-(4-Clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 266B el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (s, 1 H), 8,38 (m, 2 H), 7,93 (d, 1 H), 7,60 (m, 3 H), 7,39 (m, 4 H), 7,09 (d, 2 H), 6,85 (d, 1 H), 6,63 (dd, 1 H), 6,27 (dd, 2 H), 3,84 (m, 3 H), 3,08 (m, 8 H), 2,71 (s, 3 H), 2,15 (m, 8 H), 1,71 (m, 9 H), 1,24 (m, 11 H).

5 **Compuesto 267**

**4-(4-{[9-(4-Clorofenil)-3-(1,3-difluoropropan-2-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 265J el Compuesto 1E y por el Compuesto 40B el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,56 (s, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 8,06 (m, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,38 (m, 5 H), 7,07 (m, 3 H), 6,64 (dd, 1 H), 6,33 (d, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 4,68 (d, 2 H), 4,52 (d, 2 H), 4,21 (d, 2 H), 3,86 (dd, 2 H), 3,08 (m, 8 H), 2,71 (m, 6 H), 2,10 (m, 12 H), 1,42 (m, 7 H).

**Compuesto 268**

**4-(4-{[9-(4-Clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[5-cloro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 266B el Compuesto 1E y por el Compuesto 40B el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,49 (s, 1 H), 8,28 (d, 1 H), 7,94 (dd, 2 H), 7,60 (d, 1 H), 7,35 (m, 4 H), 7,08 (m, 2 H), 6,61 (dd, 1 H), 6,28 (dd, 2 H), 4,18 (d, 2 H), 3,85 (m, 2 H), 3,05 (m, 7 H), 2,71 (s, 3 H), 2,25 (m, 6 H), 2,02 (m, 2 H), 1,63 (m, 8 H), 1,30 (m, 9 H).

**Compuesto 269**

20 **N-{[5-Cloro-6-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 269A

5-Cloro-6-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

25 Se trató el Compuesto 257B (0,131 g) en N,N-dimetilformamida (3,0 ml) con yodometano (0,043 g) y carbonato de sodio (0,079 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se retiró la N,N-dimetilformamida a alto vacío y se sometió a cromatografía el concentrado en gel de sílice funcionalizado con amina con metanol al 0 a 2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente.

Compuesto 269B

30 **N-{[5-Cloro-6-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 269A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,01 (s, 1H), 9,11 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,49 (d, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,26 (m, 5H), 2,14 (t, 4H), 1,97 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

35 **Compuesto 270**

**N-{[5-Cloro-6-[[1-(N,N-dimetilglicil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 270A

5-Cloro-6-((1-(2-(dimetilamino)acetil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

40 Se combinaron el Compuesto 257B (0,131 g), clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo (0,139 g) y carbonato de sodio (0,048 g) en un vial de 5 ml con N,N-dimetilformamida (3,0 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió carbonato de sodio (0,048 g) seguido de clorhidrato de cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo (0,139 g) adicionales y se continuó agitando durante una segunda noche. Se concentró la mezcla de reacción a alto vacío, se suspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice funcionalizado con amina con metanol al 0 a 4% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente.

45

Compuesto 270B

**N-{[5-Cloro-6-[[1-(N,N-dimetilglicil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil}-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 270A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,04 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,52 (dd, 2H), 4,07 (d, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,35 (s, 6H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,05 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 271

##### **4-{4-[(4'-Clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 271A

10 4-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se agitó durante 24 horas una solución del Compuesto 263E (2,0 g) y trifluoruro de dietilaminoazufre (1,39 ml) en diclorometano (40 ml). Se inactivó la reacción con agua (30 ml), se extrajo dos veces con éter y se lavaron los extractos combinados con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto usando acetato de etilo al 5% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 271B

4-((4'-Clorobifenil-2-il)metil)-4-fluoropiperidina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 271A el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

20 Compuesto 271C

2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 271B el Compuesto 263G en el procedimiento para el Compuesto 263H.

Compuesto 271D

25 Ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((4'-clorobifenil-2-il)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)benzoico

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 271C el Compuesto 3I en el procedimiento para el Compuesto 3J.

Compuesto 271E

30 4-{4-[(4'-Clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 271D el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 11,46 (s a, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,44 (d, 2H), 7,28 (m, 5H), 7,14 (m, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,31 (m, 9H), 2,95 (d, 2H), 2,81 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,29 (m, 2H).

#### Compuesto 272

##### **4-{4-[(4'-Clorobifenil-2-il)metil]-4-fluoropiperidin-1-il}-N-({5-cloro-6-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]piridin-3-il)sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 271D el Compuesto 1E y por el Compuesto 96A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 11,64 (s a, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,43 (m, 3H), 7,28 (m, 4H), 7,15 (m, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 2,95 (d, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,48 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,85 (m, 2H).

#### Compuesto 273

45 **4-(4-{[9-(4-Clorofenil)-3-isopropil-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-({4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]-3-(trifluorometil)fenil)sulfonil}benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 266B el Compuesto 1E y por el Compuesto 42A el

Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,57 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,55 (m, 2 H), 7,45 (m, 1 H), 7,36 (m, 3 H), 7,08 (d, 2 H), 6,62 (dd, 2 H), 6,35 (dd, 1 H), 6,21 (d, 1 H), 3,82 (m, 3 H), 3,06 (m, 9 H), 2,72 (m, 3 H), 2,25 (m, 8 H), 2,09 (m, 2 H), 1,56 (m, 9 H), 1,20 (m, 10 H).

#### Compuesto 274

- 5 **N-[(5-Cloro-6-[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]oxy)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 274A

(R)-5-Cloro-6-(1-(3-fluoro-2-(fluorometil)propil)pirrolidin-3-iloxi)piridin-3-sulfonamida

- 10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1,3-difluoropropan-2-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por el Compuesto 261B el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 274B

N-[(5-Cloro-6-[(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]oxy)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 274A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,52 (s, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,93 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,33 (m, 3 H), 7,05 (d, 2 H), 6,63 (dd, 1 H), 6,31 (dd, 1 H), 6,25 (d, 1 H), 5,38 (m, 1 H), 4,65 (t, 2 H), 4,53 (t, 2 H), 3,02 (s, 4 H), 2,94 (m, 5 H), 2,75 (s, 2 H), 2,66 (m, 1 H), 2,23 (m, 7 H), 1,96 (s, 2 H), 1,82 (m, 1H), 1,39 (t, 2 H), 0,93 (s, 6 H).

#### Compuesto 275

- 20 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)etoxi]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 275A

3-(2-(Benciloxi)etoxi)tetrahidrofurano

- 25 Se trató tetrahidrofuran-3-ol (0,881 g) en tetrahidrofurano (15 ml) con hidruro de sodio al 60% (0,8 g). Después de 10 minutos, se añadió ((2-bromoetoxi)metil)benceno (3,23 g). Se agitó la solución durante 16 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo adicional dos veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo:hexano 1:1, proporcionando el compuesto del título.

- 30 Compuesto 275B

2-(Tetrahidrofuran-3-iloxi)etanol

Se trató el Compuesto 275A (0,85 g) y paladio sobre carbono al 5% (0,1 g) en etanol (10 ml) con una bombona de hidrógeno. Se agitó la reacción durante una noche. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado, proporcionando el compuesto del título.

- 35 Compuesto 275C

3-Nitro-4-(2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)etoxi)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 275B el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 275D

- 40 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[2-(tetrahidrofuran-3-iloxi)etoxi]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 275C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,49-7,52 (m, 2H), 7,39-7,41 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,33-4,35 (m, 2H), 4,18-4,21 (m, 1H), 3,62-3,67 (m, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,26 (s, 2H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 276

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

Compuesto 276A

trans-4-(Aminometil)ciclohexanocarbonitrilo

- 5 Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (2 ml) a 0°C a una solución de (trans-4-(cianometil)ciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (500 mg) en diclorometano (10 ml). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 276B

4-((trans-4-Cianociclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

- 10 Se trató una mezcla de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (347 mg) y el Compuesto 276A (300 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) con trietilamina (1,4 ml) durante una noche y se concentró. Se trituró el residuo con acetato de etilo, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 276C

- 15 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-cianociclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 20 Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D usando el Compuesto 276B en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1 H), 11,36 (s, 1 H), 8,60 (t, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,47 - 7,54 (m, 3 H), 7,34 (d, 2 H), 7,01 - 7,09 (m, 3 H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 3,25 (t, 2 H), 3,07 (s, 4 H), 2,76 (s, 2 H), 2,57 - 2,68 (m, 1H), 2,17 (d, 6 H), 1,92 - 2,06 (m, 4 H), 1,78 (d, 2 H), 1,66 (s, 1 H), 1,35 - 1,53 (m, 4 H), 0,96 - 1,10 (m, 2 H), 0,92 (s, 6 H).

**Compuesto 277****N-[(5-Cloro-6-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 277A

- 25 4,4-Dimetil-2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

- 30 Se añadió gota a gota 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona (38,5 g) a 0°C a una suspensión de NaH (17 g) lavado con hexano en diclorometano (700 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se enfrió la mezcla a -78°C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (40 ml) Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, proporcionando el producto.

Compuesto 277B

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

- 35 Se calentaron a 70°C durante 24 horas el Compuesto 277A (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfino)paladio(0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 ml). Se concentró la mezcla. Se añadió éter (4 x 200 ml) y se filtró la mezcla. Se concentró la solución de éter combinada, proporcionando el producto.

Compuesto 277C

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

- 40 Se añadió lentamente metanol (25 ml) con una jeringuilla a una mezcla de LiBH<sub>4</sub> (13 g), Compuesto 277B (53,8 g) y éter (400 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se inactivó la reacción con HCl 1 N con enfriamiento con hielo. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Se secaron los extractos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 0-30%/hexanos.

Compuesto 277D

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

- 45 Se añadió cloruro de mesilo (7,5 ml) mediante jeringuilla al Compuesto 277C (29,3 g) y trietilamina (30 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla durante 1 minutos. Se añadió N-terc-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se lavó la suspensión con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y

se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10-20%/hexanos.

Compuesto 277E

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

- 5 Se agitó el Compuesto 277D (1 g) en diclorometano (10 ml), ácido trifluoroacético (10 ml) y trietilsilano (1 ml) durante 1 hora. Se concentró la mezcla, se incorporó a una mezcla de diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (20 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se separaron las capas y se secó la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró, proporcionando el producto.

Compuesto 277F

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

- 10 Se añadió hexametildisilazida de litio 1 M en tetrahidrofurano (86 ml) a una mezcla de 5-bromo-1 H-pirrolol[2,3-b]piridina (15,4 g) en tetrahidrofurano (250 ml) y, después de 10 minutos, se añadió TIPS-Cl (triisopropilclorosilano) (18,2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la reacción con éter y se lavó la solución resultante dos veces con agua. Se secaron los extractos ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10%/hexanos.

15 Compuesto 277G

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

- 20 Se añadió BuLi 2,5 M (30,3 ml) a una mezcla del Compuesto 277F (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . Después de 2 minutos, se añadió borato de trimetilo (11,5 ml) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la reacción en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron. Se incorporó el producto bruto a tetrahidrofurano (200 ml) a  $0^\circ\text{C}$ , se añadió NaOH 1 M (69 ml) seguido de  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30% (8,43 ml) y se agitó la solución durante 1 hora. Se añadió  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 g) y se ajustó el pH a 4-5 con HCl concentrado y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  sólido. Se extrajo la solución dos veces con acetato de etilo y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 5-25%/hexanos.

25 Compuesto 277H

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

- 30 Se agitó durante 24 horas a  $115^\circ\text{C}$  una mezcla del Compuesto 277G (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (9,32 g) en diglima (40 ml). Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (600 ml), se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 2-50%/hexanos.

Compuesto 277I

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

- 35 Se agitó a  $135^\circ\text{C}$  durante 24 horas una mezcla del Compuesto 277H (1,55 g), el Compuesto 277E (2,42 g) y  $\text{HK}_2\text{PO}_4$  (1,42 g) en dimetilsulfóxido (20 ml). Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con éter (400 ml), se lavó tres veces con NaOH 1 M y salmuera, y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10-50%/hexanos.

Compuesto 277J

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

- 40 Se agitó a  $50^\circ\text{C}$  durante 24 horas el Compuesto 277I (200 mg) en dioxano (10 ml) y NaOH 1 M (6 ml). Se enfrió la reacción, se añadió a una solución de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron, proporcionando el producto bruto.

Compuesto 277K

5,6-Dicloropiridin-3-sulfonamida

- 45 Se añadió una solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{OH}$  al 30% (50,8 ml) a una solución de cloruro de 5,6-dicloropiridin-3-sulfonilo (32,16 g) en alcohol isopropílico (300 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . Después de agitar durante una noche, se redujo el disolvente a 1/3 del volumen original. Se repartió entonces entre agua y acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo adicional. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el residuo. Se suspendió entonces el material en acetato

de etilo/hexanos 1:9, se filtró y se secó a vacío, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 277L

4-Fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 Se trató 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-etilo (1,0 g) en tetrahidrofurano (5 ml) con  $\text{LiAlH}_4$  1,0 N en tetrahidrofurano (2,54 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió gota a gota agua (0,6 ml) a la mezcla de reacción, seguida de NaOH acuoso 2 N (0,2 ml). Se agitó la reacción durante otra hora. Se retiró el sólido por filtración a través de un paquete de tierra de diatomeas y se lavó con acetato de etilo. Se lavó el filtrado con salmuera, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtró y se concentró, proporcionando el producto.

10 Compuesto 277M

4-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 685 mg) a una solución el Compuesto 277L (1 g) en tetrahidrofurano (15 ml) y se agitó la solución durante 10 minutos. Se añadió el Compuesto 227K (1 g) y se agitó la reacción durante 24 horas. Se vertió la mezcla en agua, se neutralizó con HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo con cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos.

Compuesto 277N

Ditrifluoroacetato de 5-cloro-6-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

20 Se trató el Compuesto 277M (13 ml) con ácido trifluoroacético (2,363 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró y se secó, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 277O

5-Cloro-6-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

25 Se combinaron el Compuesto 277N (0,088 g) y oxetan-3-ona (0,014 g) en diclorometano (2,0 ml) y dimetilformamida (1,0 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,064 g) en porciones. Se continuó agitando durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió oxetan-3-ona (0,014 g) adicional y se continuó agitando durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de añadir más triacetoxiborohidruro de sodio (0,064 g). Se agitó la mezcla de reacción durante 72 horas a temperatura ambiente, se concentró, se sometió a cromatografía en gel de sílice con metanol al 0-5% en diclorometano como eluyente y se secó en una estufa a vacío a 80°C, proporcionando el compuesto del título.

30 Compuesto 277P

N-[[5-Cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

35 Se combinaron el Compuesto 277J (0,063 g), el Compuesto 277O (0,042 g), clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (0,032 g) y 4-dimetilaminopiridina (0,027 g) en un vial de 4 ml con diclorometano (1,0 ml) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se sometió a cromatografía la mezcla de reacción directamente sin procesamiento acuoso en gel de sílice con metanol al 0-4% en diclorometano como eluyente. Se concentraron las fracciones que contenían el producto deseado, se suspendieron en acetonitrilo, se concentraron y se secaron durante una noche en una estufa a vacío a 80°C, proporcionando el compuesto del título.  $^1\text{H}$  RMN (500 Mhz, piridina- $d_5$ )  $\delta$  13,05 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,63 (m, 4H), 4,53 (d, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,06 (t, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

Compuesto 278

45 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({5-ciano-6-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 278A

5-Bromo-6-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etoxi)piridin-3-sulfonamida

50 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 36B.

## Compuesto 278B

5-Ciano-6-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 278A el Compuesto 36B en el procedimiento para el Compuesto 36C.

## 5 Compuesto 278C

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-ciano-6-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etoxi]piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 278B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,34 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,47 (d, 2H), 3,80-3,84 (m, 2H), 3,24-3,28 (m, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,61-1,71 (m, 4H), 1,40 (t, 2H), 1,21-1,25 (m, 2H), 0,93 (s, 6H)

## Compuesto 279

## 15 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-(3-furilmetoxi)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Compuesto 279A

4-(Furan-3-ilmetoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por furan-3-ilmetanol el (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

## 20 Compuesto 279B

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 279A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,03-8,06 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,51-7,53 (m, 4H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,04-7,06 (m, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,15-2,32 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

## Compuesto 280

**N-[(5-Cloro-6-([(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## 30 Compuesto 280A

(R)-3-((3-Cloro-5-sulfamoylpiridin-2-iloxi)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y por (R)-3-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo el (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

## 35 Compuesto 280B

(R)-5-Cloro-6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 280A el (4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbamato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 252B.

Compuesto 280C

## 40 (R)-5-Cloro-6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1,3-difluoropropan-2-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por el Compuesto 280B el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 280D

## 45 N-[(5-Cloro-6-([(3R)-1-(1,3-difluoropropan-2-il)pirrolidin-3-il]metoxi)piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 280C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,57 (s, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,35 (m, 3 H), 7,05 (d, 2 H), 6,64 (dd, 1 H), 6,33 (dd, 1 H), 6,23 (d, 1 H), 4,65 (d, 2 H), 4,53 (dd, 2 H), 2,92 (m, 8 H), 2,75 (m, 4 H), 2,58 (m, 2 H), 2,20 (m, 6 H), 1,96 (m, 4 H), 1,53 (m, 1 H), 1,39 (t, 2 H), 0,89 (s, 6 H).

#### Compuesto 281

**N-[(5-Cloro-6-[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 281A

10 (R)-5-Cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 280B el Compuesto 261B en el procedimiento para el Compuesto 261C.

Compuesto 281B

15 N-[(5-Cloro-6-[(3R)-1-(2,2-difluoroetil)pirrolidin-3-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 281A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,59 (s, 1 H), 8,41 (d, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 7,46 (m, 1 H), 7,41 (d, 1 H), 7,34 (d, 2 H), 7,04 (d, 2 H), 6,65 (dd, 1 H), 6,35 (dd, 1 H), 6,23 (m, 1 H), 6,03 (m, 1 H), 3,06 (s, 4 H), 2,84 (m, 6 H), 2,63 (m, 4 H), 2,20 (m, 6 H), 1,94 (m, 3 H), 1,53 (m, 1 H), 1,39 (t, 2 H), 0,91 (s, 6H).

#### Compuesto 282

**N-[(5-Cloro-6-[(1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

25 Compuesto 282A

5-Cloro-6-((1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se combinaron el Compuesto 257B (0,088 g) y 1,3-difluoropropan-2-ona (0,028 g) en diclorometano (2 ml) y N,N-dimetilformamida (0,500 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,064 g) en porciones y se agitó entonces la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió 1,3-difluoropropan-2-ona adicional (0,028 g), seguido 30 minutos después de la adición de más triacetoxiborohidruro de sodio (0,064 g). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas. Se añadió de nuevo 1,3-difluoropropan-2-ona adicional (0,028 g), seguida 30 minutos después de la adición de más triacetoxiborohidruro de sodio (0,064 g). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió de nuevo 1,3-difluoropropan-2-ona adicional (0,028 g), seguida 30 minutos después de la adición de más triacetoxiborohidruro de sodio (0,064 g). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla de reacción a alto vacío, retirando la N,N-dimetilformamida y se sometió entonces a cromatografía en gel de sílice con metanol al 0 a 4% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente.

Compuesto 282B

40 N-[(5-Cloro-6-[(1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 282A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (s, 1H), 9,12 (t, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (m, 2H), 4,77 (dd, 1H), 4,65 (dd, 1H), 4,52 (dd, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,93 (t, 1H), 2,80 (m, 5H), 2,52 (m, 1H), 2,26 (t, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,04 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,28 (m, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 283

**N-[(3-Cloro-4-[(4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi]fenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 283A

50 3-Cloro-4-((4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metoxi)benzenosulfonamida

Se añadió hidruro de sodio (0,288 g) a una solución de (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanol (0,265 g) en tetrahydrofurano (2 ml). Después de 15 minutos, se añadió 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (0,377 g) en forma de solución en tetrahydrofurano (1 ml). Se agitó la reacción durante 2 horas, se inactivó con agua (5 ml), se ajustó a pH ~7 con HCl acuoso 1 N y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,1 a 10% que contiene NH<sub>3</sub> 2 N/diclorometano durante 30 minutos proporcionó el compuesto del título.

Compuesto 283B

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 283A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ 11,60 (s, 1H), 10,68 - 9,84 (m, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 - 7,38 (m, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,04 (d, 3H), 6,64 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,23 (d, 2H), 3,03 (s, 6H), 2,71 (m, 4H), 2,07 (m, 12H), 1,38 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 284**

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-ciano-4-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 284A

3-Ciano-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

Se añadió hidruro de sodio (0,355 g) a una solución de (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol (0,258 g) en tetrahydrofurano (5 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió el Compuesto 52A (0,400 g) y se agitó la reacción durante 1 hora adicional. Se vertió la reacción en acetato de etilo (50 ml) y HCl acuoso 1 N (35 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (35 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 10 a 100% de acetato de etilo/hexanos durante 30 minutos proporcionó el compuesto del título.

Compuesto 284B

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 284A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,60 - 11,16 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,08 - 8,01 (m, 2H), 7,58 - 7,46 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,4, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,37 (d, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,21 (d, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,67 (d, 2H), 1,39 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 285**

**N-[(5-Cloro-6-[[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 285A

5-Cloro-6-((1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se combinaron el Compuesto 257B (0,263 g), 1,1-difluoro-2-yodoetano (0,23 g) y carbonato de sodio (0,254 g) en un vial de 20 ml con N,N-dimetilformamida (6 ml) y se agitaron a 70°C durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción a alto vacío y se sometió entonces a cromatografía en gel de sílice con 0 a 5% de metanol en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente.

Compuesto 285B

N-[(5-Cloro-6-[[1-(2,2-difluoroetil)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 285A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (s, 1H), 9,12 (d, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,06 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,50 (m, 2H), 6,18 (tt, 2H), 4,51 (d, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,80 (m, 6H), 2,60 (td, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,13 (m, 4H), 2,03 (t, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,39 (t,

2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 286**

**N-({3-Cloro-4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

5 Compuesto 286A

3-Cloro-4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 37C el (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 283A.

Compuesto 286B

10 N-({3-Cloro-4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 286A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ 11,71 (s, 1H), 11,56 - 11,16 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,64 - 7,45 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,78 (d, 2H), 3,61 (dd, 2H), 3,07 (s, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,17 (d, 6H), 1,87 (dd, 6H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

15

**Compuesto 287**

**N-({5-Cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

20 Compuesto 287A

(4,4-Difluorociclohexil)metanol

Se añadió gota a gota 4,4-difluorociclohexanocarboxilato de etilo (1,0 g, 5,20 mmol) en dietiléter (2 ml) a hidruro de litio y aluminio (0,24 g) en dietiléter (15 ml) y se calentó a reflujo durante 4 horas. Se enfrió entonces la reacción a 0°C y se añadió agua (0,24 ml), seguida de NaOH acuoso 5 N (0,24 ml) y agua (0,72 ml). Se añadieron entonces Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y más dietiléter (40 ml), se agitó la mezcla durante 30 minutos y se filtró entonces a través de Celite. Después de concentrar, se diluyó el residuo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la mezcla y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

25

Compuesto 287B

5-Cloro-6-((4,4-difluorociclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el Compuesto 287A el (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 287C

N-({5-Cloro-6-[(4,4-difluorociclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 287B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,63 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,25 (d, 2H), 3,07 (m a, 4H), 2,82 (s a, 2H), 2,30 (m a, 4H), 2,16 (m a, 2H), 2,00, 1,95, 1,85 (all m, total 9H), 1,40 (t, 2H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

40 **Compuesto 288**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{6-[[1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il]metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 288A

5-Nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-ol

45 Se añadió 3-(trifluorometil)piridin-2-ol (2,3 g) a ácido sulfúrico concentrado (15 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a 0°C durante 5 minutos. Se añadió a esta solución gota a gota ácido nítrico fumante (6 ml) durante 5 minutos. Se agitó la

mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó entonces a 50°C durante 3 horas. Después de enfriar, se vertió la mezcla de reacción en hielo (200 g) y se extrajo la mezcla con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida, proporcionando el compuesto del título.

## 5 Compuesto 288B

## 2-Cloro-5-nitro-3-(trifluorometil)piridina

Se calentó a 90°C durante 3 horas una mezcla del Compuesto 288A (1,69 g), pentacloruro de fósforo (2,03 g) y tricloruro de fosforilo (0,97 ml). Después de enfriar, se vertió la mezcla de reacción en hielo y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 288C

## 6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-amina

Se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos una mezcla de hierro (1,5 g) y cloruro de amonio (2,38 g) en agua (40 ml). Se añadió a esta suspensión el Compuesto 288B en metanol (40 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió más hierro (1,8 g) a la mezcla de reacción y se agitó durante otras 3 horas. Se filtró el sólido de la mezcla de reacción y se repartió el filtrado entre agua y acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 288D

## Cloruro de 6-cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonilo

Se añadió gota a gota durante 20 minutos con enfriamiento con hielo, cloruro de tionilo (4 ml) a agua (27 ml). Se agitó la mezcla durante una noche durante 12 horas, proporcionando una solución que contenía SO<sub>2</sub>. Separadamente, se añadió el Compuesto 288C (1,14 g) en dioxano (5 ml) a HCl concentrado (20 ml) a 0°C. Se agitó la solución durante 5 minutos. Se añadió a esta suspensión/solución nitrito de sodio (0,44 g) en agua (6 ml) gota a gota a 0°C. Se agitó la solución a 0°C durante 3 horas. Durante este tiempo, se trituró cualquier sólido que se formara con una varilla de vidrio para asegurar que el Compuesto 288C reaccionaba completamente. Se añadió a la solución que contenía SO<sub>2</sub>, cloruro de cobre(I) (0,115 g). Se añadió entonces a esta solución el Compuesto 288C diazotizado a 0°C. Se agitó la solución durante 30 minutos. Se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 288E

## 35 6-Cloro-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

Se enfrió a 0°C el Compuesto 288D (2,03 g) en solución de dioxano (20 ml). Se añadió gota a gota una solución de hidróxido de amonio. Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 horas, seguido de a temperatura ambiente durante una noche. Se retiró parcialmente el disolvente y se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con metanol al 0-3% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 288F

## 4-Fluoro-4-((5-sulfamoi-3-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 288E la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el Compuesto 322A el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

## Compuesto 288G

## 6-((4-Fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 288F el (4-(1,3-difluoropropan-2-il)morfolin-2-il)metilcarbamato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 252B.

## 50 Compuesto 288H

6-((1-(1,3-Difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 1,3-difluoropropan-2-ona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por el Compuesto 288G el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 288I

5 4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{6-{{1-(1,3-difluoropropan-2-il)-4-fluoropiperidin-4-il}metoxi}-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 288H el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (s, 1 H), 8,57 (s, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,28 (d, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,61 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,24 (d, 1 H), 4,67 (d, 2 H), 4,55 (d, 2 H), 4,50 (s, 1 H), 4,44 (s, 1 H), 3,06 (m, 5 H), 2,73 (m, 6 H), 2,19 (d, 6 H), 1,90 (m, 7 H), 1,39 (t, 2 H), 0,93 (s, 6 H).

**Compuesto 289**

**4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-cloro-6-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi]piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

15 Compuesto 289A

5-Cloro-6-(2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanol el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 40A el Compuesto 36A en el procedimiento para el Compuesto 36B.

Compuesto 289B

20 4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{5-cloro-6-[2-(tetrahidrofuran-2-il)etoxi]piridin-3-il}sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 289A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,50-7,55 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,39-4,51 (m, 4H), 3,87-3,94 (m, 1H), 3,73-3,78 (m, 1H), 3,57-3,62 (m, 1H), 3,11 (s, 4H), 2,89 (s, 2H), 2,33 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,77-2,01 (m, 7H), 1,45-1,54 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 290**

**4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}-3-metilpiperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

30 Compuesto 290A

2-Cloro-4,4-dimetilciclohex-1-enocarbaldehído

35 Se añadió N,N-dimetilformamida (3,5 ml) en diclorometano (30 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se enfrió la mezcla a -10°C y se añadió gota a gota tricloruro de fosforilo (4 ml). Se calentó la solución a temperatura ambiente y se añadió lentamente 3,3-dimetilciclohexanona (5,5 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante una noche. Se inactivó la mezcla de reacción mediante una solución a 0°C de acetato de sodio (25 g en 50 ml de agua). Se extrajo la capa acuosa con éter (3 x 200 ml). Se combinaron las capas orgánicas, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se secaron a vacío.

Compuesto 290B

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

40 Se añadieron el Compuesto 290A (6,8 g), ácido 4-clorofenilborónico (6,5 g) y acetato de paladio(II) (0,2 g) en agua (100 ml) a un matraz de fondo redondo de 1 l, proporcionando una suspensión. Se añadieron carbonato de potasio (15 g) y bromuro de tetrabutilamonio (10 g). Después de desgasificar y después de someter a vacío y nitrógeno, se agitó la mezcla a 45°C durante 4 horas. Después de filtrar a través de gel de sílice, se usó dietiléter (4x 200 ml) para extraer el producto. Se secaron las capas orgánicas combinadas sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtraron. Se concentró el filtrado y se purificó por cromatografía ultrarrápida en sílice con acetato de etilo al 0-10% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

45

Compuesto 290C

4-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo

- Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,406 g) a una solución de 3-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (0,256 g) y el Compuesto 290B (0,350 g) en diclorometano (2 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la reacción con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 0,5 a 2,5% de metanol/diclorometano proporcionó el compuesto del título.
- 5
- Compuesto 290D
- 1-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-2-metilpiperazina
- Se agitó durante 1 hora una solución del Compuesto 290C (0,298 g) y HCl (4,0 M en dioxano, 2 ml). Se concentró la reacción y se repartió entre diclorometano (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (100 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.
- 10
- Compuesto 290E
- 2-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)benzoato de metilo
- 15
- Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 290D el Compuesto 3E en el procedimiento para el Compuesto 3I.
- Compuesto 290F
- Ácido 2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)-3-metilpiperazin-1-il)benzoico
- 20
- Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 290E el Compuesto 15G en el procedimiento para el Compuesto 15H.
- Compuesto 290G
- 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)-3-metilpiperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino)fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida
- 25
- Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 290F el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 11,54 - 11,30 (m, 1H), 8,62 - 8,53 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,48 (d, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (t, 3H), 6,68 (d, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (s, 1H), 3,84 (d, 2H), 3,23 (s, 4H), 2,75 (s, 4H), 1,64 (s, 8H), 1,62 (d, 2H), 1,42 - 1,17 (m, 6H), 0,92 (s, 6H), 0,87 (s, 3H).
- Compuesto 291**
- 30
- 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-(ciclopropilamino)propil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**
- Compuesto 291A
- 2-Cianoetil(ciclopropil)carbamato de terc-butilo
- 35
- Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (9,91 g) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina a una solución de 3-(ciclopropilamino)propanonitrilo (5,0 g) en tetrahidrofurano (30 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con HCl acuoso al 5%, agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.
- Compuesto 291B
- 3-Aminopropil(ciclopropil)carbamato de terc-butilo
- 40
- Se añadieron el Compuesto 291A (9,75 g) y NH<sub>3</sub> 7 M-metanol (25 ml) a una suspensión acuosa de Ra-Ni 2800 (19,50 g, 332 mmol) en un frasco a presión de 250 ml y se agitó durante 2 horas a 207 kPa y temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon y la evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título.
- Compuesto 291C
- 45
- Ciclopropil(3-(2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)propil)carbamato de terc-butilo
- Se añadió N,N-diisopropiletilamina (5 ml) a una solución de 4-cloro-3-nitrobenzenosulfonamida (2,5 g) y el Compuesto 291B (2,26 g) en dioxano (20 ml). Se agitó la mezcla a reflujo durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato

de etilo (400 ml) y se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 291D

5 3-(4-(N-(2-(1H-Pirroló[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoi)-2-nitrofenilamino)propil(ciclopropil)carbamato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 291C el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G.

Compuesto 291E

10 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([3-(ciclopropilamino)propil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15 Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución del Compuesto 291D (2,56 g) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se concentró la mezcla a vacío, se disolvió el residuo en diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el producto bruto. Se obtuvo el compuesto del título disolviendo 200 mg del material bruto en dimetilsulfóxido/metanol (1:1, 10 ml) y cargando en Gilson C18 (100A) 250x121,2 mm (10 µm), eluyendo con acetonitrilo al 30% a acetonitrilo al 65% durante 40 minutos. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (s, 1 H), 8,43 (m, 2 H), 7,94 (d, 1 H), 7,71 (dd, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,34 (m, 3 H), 7,05 (d, 2 H), 6,90 (d, 1 H), 6,63 (dd, 1 H), 6,29 (d, 2 H), 3,43 (m, 2 H), 2,96 (m, 6 H), 2,73 (m, 2 H), 2,22 (m, 7 H), 1,87 (m, 4 H), 1,38 (m, 3 H), 0,94 (m, 6 H), 0,62 (m, 4 H).

20 **Compuesto 292**

**N-([5-Cloro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 292A

5-Cloro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-sulfonamida

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3nitrobenzenosulfonamida y por 2-metoxietanol el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 292B

N-([5-Cloro-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 292A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,63 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,52 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,13 (m a, 4H), 2,88 (s a, 2H), 2,34 (m a, 4H), 2,16 (m a, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,40 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

35 **Compuesto 293**

**4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-fluoro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 293A

5-Bromo-3-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridina

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 5-bromo-2,3-difluoropiridina la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 293B

5-Fluoro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 293A el Compuesto 248A en el procedimiento para el Compuesto 248B.

Compuesto 293C

Cloruro de 5-fluoro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 293B el Compuesto 248B en el procedimiento para el Compuesto 248C.

Compuesto 293D

5 5-Fluoro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 293C el Compuesto 248C en el procedimiento para el Compuesto 248D.

Compuesto 293E

10 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([5-fluoro-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 293D el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 9,05 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 4,21 (d, 2H), 3,96 (dd, 2H), 3,31 (td, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (m, 3H), 1,58 (dd, 2H), 1,38 (m, 4H), 0,94 (s, 6H).

**Compuesto 294**

**N-([3-Cloro-4-([1-(metoxiacetil)piperidin-4-il]metoxi)fenil]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 294A

20 4-((2-Cloro-4-sulfamoilfenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo el (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 283A.

Compuesto 294B

25 4-((4-(N-(2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil)sulfamoil)-2-clorofenoxi)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 294A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G.

Compuesto 294C

30 2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-(3-cloro-4-(piperidin-4-ilmetoxi)fenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) al Compuesto 294B (0,286 g) en diclorometano (3 ml) y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de 3 horas, se concentró la reacción, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 294D

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

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,055 ml) al Compuesto 294C (0,75 g) en forma de una solución en diclorometano (1 ml), seguido de cloruro de 2-metoxiacetilo (6 ml). Después de agitar durante 10 minutos, se cargó la reacción en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyó usando un gradiente de metanol al 0,5 a 3,5%/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/minuto), proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ 11,71 (s, 1H), 11,55 - 11,24 (m, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (d, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,42 - 4,32 (m, 1H), 4,03 (dd, 4H), 3,86 - 3,74 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,07 (s, 5H), 2,77 (s, 3H), 2,30 - 1,92 (m, 9H), 1,77 (s, 2H), 1,31 (d, 4H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 295**

45 **N-([3-Cloro-4-([1-(N,N-dimetilglicil)piperidin-4-il]metoxi)fenil]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloruro de 2-(dimetilamino)acetilo el cloruro de 2-metoxiacetilo en el procedimiento para el Compuesto 294D. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ 11,58 (s, 1H), 10,35 - 9,94 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,41 - 7,29 (m, 3H), 7,05 (d, 3H), 6,63 (d, 1H), 6,37 - 6,32 (m, 1H), 6,22 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 3,94 (s, 6H), 3,01 (s, 6H), 2,73 (m, 4H), 2,55 (m, 5H), 2,19 (s, 6H), 1,95 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (s, 4H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 296

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil]metil}piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 296A

10 4-((4,4-Dimetil-2-oxociclohexil)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

Se añadió 3,3-dimetilciclohexanona (5,60 ml) a bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (45,3 ml, 1 M en tetrahidrofurano) y se agitó la reacción durante 1 hora. Se añadió 4-(bromometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo (11,1 g) en dimetilsulfóxido (30 ml) y se agitó la reacción a 50°C durante 24 horas. Se enfrió la reacción, se vertió en agua (300 ml), se extrajo tres veces con éter, se lavaron los extractos combinados tres veces con agua y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-20% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 296B

4-((2-(4-Clorofenil)-2-hidroxi-4,4-dimetilciclohexil)metil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

20 Se añadió bromuro de (4-clorofenil)magnesio (14,1 ml, 1 M en éter) al Compuesto 296A (3,25 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a -78°C, se agitó la reacción durante 20 minutos y se dejó calentar entonces a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la reacción con tampón a pH 7 (20 ml), se extrajo con 2x éter y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice usando acetato de etilo al 1-20% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 296C

25 trans-4-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil)metil)piperidina

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 296B el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

Compuesto 296D

30 trans-2-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil)metil)piperidin-1-il)benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 296C el Compuesto 263G en el procedimiento para el Compuesto 263H.

Compuesto 296E

Ácido trans-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil)metil)piperidin-1-il)benzoico

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 296D el Compuesto 3I en el procedimiento para el Compuesto 3J.

Compuesto 296F

trans-4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohexil]metil}piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 296E el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,36 (s a, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,27 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,61 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,62 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,25 (m, 6H), 1,12 (m, 2H), 0,95 (m, 2H), 0,94 (s, 3H), 0,88 (s, 3H).

#### 45 Compuesto 297

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-{{6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil}benzamida**

**Compuesto 297A**

6-((Tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 288E la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

**5 Compuesto 297B**

4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-{{6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil}benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 297A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,49 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,61 (dd, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,24 (d, 1 H), 4,24 (d, 2 H), 3,86 (dd, 2 H), 3,30 (m, 4 H), 3,00 (s, 4 H), 2,73 (s, 2 H), 2,16 (m, 6 H), 1,97 (m, 2 H), 1,61 (dd, 2 H), 1,33 (m, 4 H), 0,93 (s, 6 H).

**Compuesto 298**

**15 N-{{5-Cloro-6-{{(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi}piridin-3-il}sulfonil}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 298A

6-((trans-4-(terc-Butildimetilsililoxi)ciclohexil)metoxi)-5-cloropiridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (trans-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metanol el (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 40A el Compuesto 36A en el procedimiento para el Compuesto 36B.

**20 Compuesto 298B**

N-{{5-Cloro-6-{{(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi}piridin-3-il}sulfonil}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 298A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. Después de terminar la reacción, se retiró el disolvente y se trató el residuo con ácido trifluoroacético/diclorometano 1:1 durante 2 horas. Se retiraron los disolventes y se purificó el residuo por un sistema HPLC Gilson Prep. de fase inversa con una columna preparativa Phenomenex (Luna, 5 m, C18(2), 250 X 21,20 mm, 5 Å) eluyendo con acetonitrilo al 20-80% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48-7,49 (m, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,18 (d, 2H), 3,08 (s, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,29 (s, 4H), 2,15 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,79-1,83 (m, 5H), 1,39 (t, 2H), 1,08-1,13 (m, 5H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 299**

**4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-ciano-4-{{(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi}fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

**35 Compuesto 299A**

3-Ciano-4-((4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 37C el (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 284A.

Compuesto 299B

**40 4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{3-ciano-4-{{(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi}fenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 299A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,72 (s, 1H), 10,24 - 9,27 (m, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,12 (dd, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,63 - 7,46 (m, 3H), 7,45 - 7,31 (m, 3H), 7,07 (d, 2H), 6,70 (dd, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,38 (d, 2H), 3,91 - 3,73 (m, 2H), 3,68 - 3,51 (m, 2H), 3,22 - 2,96 (m, 10H), 2,31 - 2,12 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 1,43 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 300**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(trans-4-metoxiciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 300A

6-((trans-4-Metoxiciclohexil)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

- 5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 288E la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y por el Compuesto 121A el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 300B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(trans-4-metoxiciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 300A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,50 (s, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,27 (d, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,61 (dd, 1 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,24 (d, 1 H), 4,20 (d, 2 H), 3,23 (s, 3 H), 3,03 (m, 5 H), 2,73 (s, 2 H), 2,18 (m, 6 H), 1,98 (m, 5 H), 1,80 (m, 3 H), 1,39 (t, 2 H), 1,09 (m, 4 H), 0,93 (s, 6 H).

**15 Compuesto 301****4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(cis-4-metoxiciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 301A

6-((cis-4-Metoxiciclohexil)metoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-sulfonamida

- 20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 288E la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y por el Compuesto 121A el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 301B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({6-[(cis-4-metoxiciclohexil)metoxi]-5-(trifluorometil)piridin-3-il}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 301A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,49 (m, 1 H), 8,54 (m, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,40 (m, 1 H), 7,34 (m, 2 H), 7,27 (d, 1 H), 7,04 (d, 2 H), 6,61 (dd, 1 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,24 (d, 1 H), 4,20 (d, 2 H), 3,37 (m, 2 H), 3,19 (s, 3 H), 3,00 (s, 4 H), 2,73 (s, 2 H), 2,18 (m, 6 H), 1,96 (s, 2 H), 1,80 (m, 3 H), 1,50 (dd, 2 H), 1,37 (m, 6 H), 0,93 (s, 6 H).

**30 Compuesto 302****N-({5-Cloro-6-[(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 302A

4-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidina

- 35 Se agitó el Compuesto 296B (1,0 g) en diclorometano (15 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml) a 35°C durante 48 horas. Se concentró la mezcla, se incorporó a diclorometano (100 ml), se agitó y se añadió lentamente una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ml). Se separó la solución y se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 302B

- 40 2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperidin-1-il)benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 302A el Compuesto 263G en el procedimiento para el Compuesto 263H.

Compuesto 302C

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 302B el Compuesto 3I en el procedimiento para el Compuesto 3J.

Compuesto 302D

1,1-Difluoro-4-metilciclohexano

- 5 Se añadió butil-litio (12,32 ml, solución 2,5 M en hexanos) a una solución de cloruro de metiltrifenilfosfonio (9,63 g) en tetrahidrofurano (50 ml) a 0°C, y se agitó la reacción durante 5 minutos. Se añadió entonces 4,4-difluorociclohexanona (3,76 g) en dioxano (150 ml) y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadieron lentamente agua (3 ml) y entonces hexano (150 ml), se filtró la reacción y se prosiguió la reacción.

Compuesto 302E

- 10 4,4-Difluoro-1-(hidroximetil)ciclohexanol

Se añadió agua (75 ml) a la solución del Compuesto 302D, se añadieron entonces N-óxido de N-metilmorfolina (6,4 ml, solución al 50% en agua) y OsO<sub>4</sub> (14,2 g, solución al 2,5% en peso en terc-butanol) y se agitó la reacción durante 96 horas a 50°C. Se enfrió la solución a temperatura ambiente, se trató con una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (100 ml) durante 30 minutos y se acidificó entonces con HCl acuoso concentrado. Se extrajo entonces la solución tres veces con acetato de etilo y se combinaron las capas orgánicas, se lavaron con HCl 1 M y salmuera y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice la mezcla bruta usando acetato de etilo al 10-100% en hexanos y después metanol al 5% en acetato de etilo, proporcionando el producto.

Compuesto 302F

5-Cloro-6-((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

- 20 Se preparó este compuesto sustituyendo por el Compuesto 302E el tetrahidro-2H-piran-4-ilmetanol y por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 302G

N-((5-Cloro-6-((4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperidin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 302C el Compuesto 1E y por el Compuesto 302F el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s a, 2H), 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,88 (m, 1H), 2,33 (m, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,73 (m, 4H), 1,52 (m, 1H), 1,40 (m, 2H), 1,31 (m, 1H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (m, 2H).

- 30 **Compuesto 303**

**N-((3-Cloro-4-([trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]metoxi)fenil)sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 303A

trans-4-Morfolinociclohexilmetanol

- 35 Se añadió cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 2,2 ml) a trans-4-(hidroximetil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,500 g), se agitó la reacción durante 1 hora y se concentró. Se disolvió el sólido resultante en acetonitrilo (4 ml), se trató con N,N-diisopropiletamina (1,523 ml) seguida de 1-bromo-2-(2-bromoetoxi)etano (0,556 g), y se calentó a 60°C. Después de agitar durante una noche, se concentró la reacción, se cargó en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyó usando un gradiente de metanol al 1 a 10%/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/min), proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 303B

3-Cloro-4-(((1R,4R)-4-morfolinociclohexil)metoxi)benzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 303A el (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 283A.

- 45 Compuesto 303C

N-((3-Cloro-4-([trans-4-(morfolin-4-il)ciclohexil]metoxi)fenil)sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 303B el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 10,96 - 10,59 (m, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,50 (dd, 3H), 7,38 - 7,30 (m, 2H), 7,15 - 6,99 (m, 3H), 6,65 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 3,91 (d, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,04 (s, 4H), 2,73 (s, 7H), 2,18 (s, 6H), 1,93 (m, 6H), 1,80 - 1,65 (m, 1H), 1,32 (m, 6H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 304

##### 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-ciclopropil(1,3-tiazol-5-ilmetil)amino]propil)amino}-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se añadió tiazol-5-carbaldehído (13 mg) a una solución del Compuesto 291E (95 mg) en diclorometano (2 ml) y ácido acético (0,5 ml), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (35 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el producto bruto, que se disolvió en dimetilsulfóxido/metanol (6 ml, 1:1) y se cargó en Gilson, C18(100A) 250 x 121,2 mm (10 μm) con acetonitrilo al 30% a acetonitrilo al 65% durante 40 minutos. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,57 (m, 2 H), 8,03 (d, 1 H), 7,78 (m, 2 H), 7,49 (m, 3 H), 7,35 (m, 2 H), 7,02 (m, 3 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,38 (dd, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,05 (d, 4 H), 2,73 (m, 2 H), 2,60 (m, 2 H), 2,18 (m, 7 H), 1,95 (s, 2 H), 1,79 (m, 3 H), 1,37 (m, 3 H), 0,92 (s, 6 H), 0,45 (m, 4 H).

#### Compuesto 305

##### N-({3-Cloro-4-[(trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi]fenil}sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Compuesto 305A

3-Cloro-4-((trans-4-hidroxiciclohexil)metoxi)bencenosulfonamida

Se trataron (trans-4-(terc-butildimetilsililoxi)ciclohexil)metanol (275 mg, preparado según los procedimientos del documento WO 2008/124878) y 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (259 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) con hidruro de sodio (180 mg, al 60%) durante una noche. Se inactivó la reacción con agua (1 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (4 ml). Se agitó la mezcla resultante durante 1 hora y se concentró. Se trituró el residuo con agua y metanol, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 305B

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

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D usando el Compuesto 305A en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (s, 1 H), 11,38 (s, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,87 (d, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 7,57 (d, 1 H), 7,51 - 7,55 (m, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 7,34 (d, 2 H), 7,18 (d, 1 H), 7,04 (d, 2 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,42 (dd, 1 H), 6,18 (d, 1 H), 4,54 (d, 1 H), 3,91 (d, 2 H), 3,07 (s, 4 H), 2,75 (s, 2 H), 2,17 (d, 6 H), 1,95 (s, 2 H), 1,78 - 1,90 (m, 4 H), 1,63 - 1,75 (m, 1 H), 1,38 (t, 2 H), 1,00 - 1,25 (m, 4 H), 0,92 (s, 6 H).

#### Compuesto 306

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

Compuesto 306A

3-Cloro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-fluoro-3-clorobencenosulfonamida la 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida, por (tetrahydro-2H-piran-4-il)metanamina el diclorhidrato de 4-metilpiperazin-1-amina y por base de Hunig la N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-tetrametiletano-1,2-diamina en el procedimiento para el Compuesto 6A.

Compuesto 306B

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 306A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,80 (s, 1H), 11,17 (s a, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,40 (t, 1H), 6,16 (d, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,06 (m a, 4H), 2,72 (s, 2H), 2,17 (m a,

6H), 1,95 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,59 (m a, 2H), 1,38 (t, 2H), 1,20 (ddd, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 307

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

5 Compuesto 307A

4-((4-Fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-fluoro-3-(trifluorometil)bencenosulfonamida la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el Compuesto 37C el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

10 Compuesto 307B

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

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 307A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,21 (d, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,78 (td, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 2H), 2,25 (t, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,95 (m, 6H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 308

20 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{4-[(3-ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)amino)propil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 308A

4-(3-(Ciclopropilamino)propilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

25 Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución del Compuesto 291C (4,14 g) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas. Se concentró la mezcla a vacío, se disolvió el residuo en diclorometano (300 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

Compuesto 308B

4-(3-(Ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)amino)propilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

30 Se añadieron trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (255 mg) y N,N-diisopropiletilamina (258 mg) a una solución del Compuesto 308A (314 mg) en diclorometano (6 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

Compuesto 308C

35 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{4-[(3-ciclopropil(2,2,2-trifluoroetil)amino)propil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 308B el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 11,38 (m, 1H), 8,55 (d, 2H), 8,03 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,07 (m, 4H), 2,82 (m, 4H), 2,18 (m, 7H), 1,38 (m, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,44 (m, 4H).

40 **Compuesto 309**

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

45 Se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a una solución del Compuesto 294B (0,150 g) en diclorometano (2 ml). Después de agitar durante 1 hora, se concentró la reacción y se secó a alto vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano (2 ml), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (0,050 g) y oxetan-3-ona (0,017 g) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con diclorometano (50 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 0,5 a 5% de

metanol/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/min) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ 11,70 (s, 1H), 11,21 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (d1H), 7,75 (dd, 1H), 7,61 - 7,42 (m, 3H), 7,42 - 7,26 (m, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,14 - 6,97 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,51 (dt, 4H), 3,99 (d, 2H), 3,56 - 3,32 (m, 1H), 3,06 (s, 4H), 2,89 - 2,68 (m, 4H), 2,16 (d, 6H), 2,01 - 1,69 (m, 7H), 1,50 - 1,07 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 310

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,5-difluoro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 310A

3,5-Difluoro-4-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

Se trató el Compuesto 37C (0,423 g) en tetrahidrofurano (30 ml) con NaH (dispersión en aceite al 60%) (0,480 g), se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, se trató con 3,4,5-trifluorobencenosulfonamida (0,633 g) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió N,N-dimetilacetamida (15 ml) para aumentar la solubilidad de los reactantes y se continuó agitando durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron NaH (dispersión en aceite al 60%) (0,480 g) y N,N-dimetilacetamida (15 ml) adicionales y se calentó la mezcla durante una noche a 50°C. Se inactivó la reacción con solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se repartió entonces entre solución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía el concentrado en gel de sílice funcionalizado con amina con metanol al 0 a 2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente. Se purificó adicionalmente el residuo por HPLC de fase inversa en una columna C18 usando un gradiente de 10-70% de acetonitrilo/ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 310B

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 310A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,06 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,11 (m, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 4,26 (d, 2H), 3,85 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,87 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 311

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({3-[ciclopropil(oxetan-3-il)amino]propil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 311A

4-(3-(Ciclopropil(oxetan-3-il)amino)propilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se añadió oxetan-3-ona (72 mg) a una solución del Compuesto 308A (314 mg) en diclorometano (5 ml), seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar, la evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título bruto.

Compuesto 311B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({3-[ciclopropil(oxetan-3-il)amino]propil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 311A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-de) δ 11,65 (s, 1H), 11,37 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,03 (m, 3H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,62 (m, 2H), 4,48 (t, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,73 (d, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,23 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,74 (m, 3H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

#### Compuesto 312

**N-[(3-Cloro-4-[(1-(1-metil-L-prolil)piperidin-4-il]metoxi)fenil]sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se añadieron cloruro de hidrógeno (4,0 M en dioxano, 0,339 ml) y unas pocas gotas de metanol al Compuesto 294B (0,065 g). Después de 30 minutos, se concentró la reacción y se añadieron ácido (S)-1-metilpirrolidin-2-carboxílico

(0,013 g) y clorhidrato de N<sup>1</sup>-((etilimino)metilen)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilpropano-1,3-diamina (0,026 g) suspendidos en diclorometano (0,5 ml), seguidos de diisopropiletamina (0,036 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, se cargó la mezcla de reacción en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyó usando un gradiente de metanol al 1 a 10% (que contiene NH<sub>3</sub> 1 N)/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/minuto), proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ 11,51 (s, 1H), 10,00 - 9,22 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,12 - 7,01 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,31 (dd, 1H), 6,25 (d, 1H), 5,85 (d, 1H), 4,40 (s, 1H), 3,92 (s, 4H), 3,17 - 2,89 (m, 8H), 2,73 (s, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (m, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,39 (s, 2H), 1,22 (m, 2H), 0,96 (m, 6H).

#### 10 **Compuesto 313**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3,4-difluoro-5-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 313A

3,4-Difluoro-5-((4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

15 Se obtuvo el compuesto del título en forma de un producto secundario en el procedimiento para el Compuesto 310A.

Compuesto 313B

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

20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 313A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,66 (m, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (dd, 1H), 4,12 (d, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,08 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,15 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,82 (m, 4H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### **Compuesto 314**

25 **N-[(5-Cloro-6-[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 314A

(S)-5-Cloro-6-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

30 Se calentó a 70°C durante 30 minutos una solución del Compuesto 244B (250 mg), metanol anhidro (6 ml), (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (0,474 ml) y ácido acético (0,509 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió cianoborohidruro de sodio (112 mg) y se agitó la mezcla durante 18 horas. Se añadió cianoborohidruro de sodio (75 mg) adicional y se continuó agitando durante 18 horas. Se concentró la reacción y se repartió el residuo entre cloruro de metileno y solución saturada de bicarbonato de sodio. Se aisló el producto bruto de la capa de cloruro de metileno secada, se purificó en gel de sílice y se eluyó con una etapa de gradiente de metanol al 1, 2,5, 5 o 10% en cloruro de metileno, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 314B

N-[(5-Cloro-6-[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 314A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, piridina- d<sub>5</sub>) δ 12,98 (s, 1H), 9,09 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 - 7,64 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 5,72 (s a, 1H), 4,62 - 4,57 (m, 1H), 4,51 - 4,47 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,08 - 3,01 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (m, 6H), 0,48 - 0,3 (m, 4H).

#### 45 **Compuesto 315**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

50 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 302C el Compuesto 1E y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300Mhz, dimetilsulfóxido-de) δ 11,70 (s, 1H), 11,35 (s a, 1H), 8,61 (m, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,45-7,57 (m, 3H), 7,33 (d, 2H), 7,15 (d, 1H),

7,01 (d, 2H), 6,65 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,45 (m, 2H), 1,38 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,23 (m, 4H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 316

5 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 316A

3-Cloro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol el (4-fluoro-1-metilpiperidin-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 283A.

10 Compuesto 316B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperidin-1-il)-N-{[3-cloro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetoxi)fenil]sulfonil}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 302C el Compuesto 1E y por el Compuesto 316A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300Mhz, dimetilsulfóxido-de) δ 11,77 (s, 1H), 11,35 (s a, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,42 (dd, 1H), 6,11 (d, 1H), 3,99 (d, 2H), 3,88 (dd, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,34 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 0,92 (s, 6H), 0,75 (m, 2H).

#### Compuesto 317

20 **2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}morfolin-4-carboxilato de metilo**

Compuesto 317A

2-((2-Nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de metilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloroformiato de metilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

25 Compuesto 317B

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

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 317A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (s a, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,29-4,03 (m, 1H), 3,89-3,70 (m, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,55-3,38 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,96 (dt, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 318

35 **2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carboxamida**

Compuesto 318A

N-Etil-N-metil-2-((2-nitro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloruro de N-metil-N-etilcarbamilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

40 Compuesto 318B

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil}-2-nitrofenil)amino]metil}-N-etil-N-metilmorfolin-4-carboxamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 318A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,86 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,33 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,92-3,85 (m, 2H), 3,75 (d, 1H), 3,62 (dt, 1H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,45-3,39 (m, 2H), 3,21 (q, 2H), 3,07

(m, 4H), 2,99 (dt, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,06 (t, 3H), 0,93 (s, 6H).

#### Compuesto 319

5 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[4-(metilsulfonyl)morfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonyl}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 319A

4-((4-(Metilsulfonyl)morfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por cloruro de metanosulfonylo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

10 Compuesto 319B

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

15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 319A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 8,84 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,32 (dd, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,07 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,95-2,88 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

#### Compuesto 320

20 **4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-ciclobutil(ciclopropil)amino}propil)amino)-3-nitrofenil]sulfonyl}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 320A

4-(3-(Ciclobutil(ciclopropil)amino)propilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

25 Se añadió ciclobutanona (70 mg) a una solución del Compuesto 308A (314 mg) en diclorometano (5 ml), seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (318 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar, la evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título.

Compuesto 320B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({3-ciclobutil(ciclopropil)amino}propil)amino)-3-nitrofenil]sulfonyl}-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 320A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-de) δ 11,65 (s, 1 H), 8,70 (m, 1 H), 8,54 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 7,34 (d, 2 H), 7,03 (m, 3 H), 6,66 (dd, 1 H), 6,38 (dd, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 3,37 (q, 2 H), 3,06 (m, 4 H), 2,73 (s, 2 H), 2,63 (m, 2 H), 2,21 (m, 8 H), 1,82 (m, 3 H), 1,53 (m, 2 H), 1,38 (t, 2 H), 0,94 (m, 6 H), 0,41 (m, 4 H).

35 **Compuesto 321**

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

Compuesto 321A

5,5-Difluoro-2-oxociclohexanocarboxilato de etilo

40 Se añadió 2-metilpropano-2-olato de potasio (2,87 g) a una solución de 4,4-difluoroheptanodioato de dietilo (4,3 g) en tolueno (50 ml) y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con HCl acuoso 1 N (100 ml) y se extrajo con dietiléter (150 ml). Se lavó la capa de éter con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 1 a 5% de acetato de etilo/hexanos, proporcionando el compuesto del título.

45 Compuesto 321B

5,5-Difluoro-2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de etilo

5 Se añadió N,N-diisopropiletilamina (5,02 ml) a una solución del Compuesto 321A (2,37 g) en diclorometano (40 ml) a 0°C, seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (2,33 ml) y se dejó calentar lentamente la solución hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante una noche, se inactivó la reacción con 10 ml de agua y después HCl acuoso 1 N (100 ml). Se extrajo la reacción con diclorometano (3 x 75 ml), se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (50 ml) y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de 1 a 25% de acetato de etilo/hexanos proporcionó el compuesto del título.

#### Compuesto 321C

2-(4-Clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enocarboxilato de etilo

10 Se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos una solución del Compuesto 321B (3,47 g), ácido 4-clorofenilbórico (1,925 g) y fluoruro de cesio (3,43 g) en 30 ml de 1,2-dimetoxietano y 15 ml de etanol. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) y se calentó la reacción a 70°C. Se diluyó la reacción con éter (200 ml) y se lavó con HCl acuoso 1 N (100 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 40 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 1 a 8% durante 40 minutos proporcionó el compuesto del título.

15 Compuesto 321D

(2-(4-Clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metanol

20 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,0 M, 4,28 ml) a una solución del Compuesto 321C (1,84 g) en dietiléter (25 ml) a 0°C. Se inactivó la reacción con la adición gota a gota de agua, se añadió entonces HCl acuoso 1 N (50 ml) y se diluyó la reacción con dietiléter (100 ml). Se separó la capa orgánica, se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

#### Compuesto 321E

2-(4-Clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enocarbaldehído

25 [Se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,489 g) a una solución del Compuesto 321D (1,38 g) en diclorometano (25 ml) y se agitó la reacción durante 1 hora a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con solución acuosa de NaOH 1 N (75 ml) y se extrajo el producto con diclorometano (2 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (75 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La cromatografía en gel de sílice (Reveris 80 g) eluyendo con un gradiente de acetato de etilo al 1 a 10%/hexanos durante 40 minutos proporcionó el compuesto del título.

#### Compuesto 321F

30 2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 321E el Compuesto 15E en el procedimiento para el Compuesto 15G.

#### Compuesto 321G

35 Ácido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 321F el Compuesto 15G en el procedimiento para el Compuesto 15H.

#### Compuesto 321H

40 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 321G el Compuesto 1E y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ 11,74 - 11,63 (m, 1H), 11,53 - 11,29 (m, 1H), 8,57 (d, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,85 - 7,77 (m, 1H), 7,49 (d, 3H), 7,38 (d, 2H), 7,16 - 7,06 (m, 3H), 6,73 - 6,64 (m, 1H), 6,43 - 6,36 (m, 1H), 6,21 - 6,14 (m, 1H), 3,93 - 3,77 (m, 2H), 3,29 (d, 4H), 3,07 (s, 4H), 2,79 - 2,57 (m, 4H), 2,45 (dd, 2H), 2,19 (s, 6H), 1,99 - 1,80 (m, 1H), 1,70 - 1,54 (m, 2H), 1,38 - 1,13 (m, 2H).

#### Compuesto 322

**N-([3-Cloro-4-([4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi)fenil]sulfonil)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

#### Compuesto 322A

## 4-Fluoro-4-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 5 Se incorporó 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-etilo (2 g) a tetrahidrofurano (20 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio (1,0 M en dioxano, 5,09 ml). Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se inactivó la reacción con agua y con una solución acuosa de NaOH 1 M y se agitó entonces otra hora a temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con acetato de etilo, se combinaron los extractos y se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a vacío. Se usó el producto bruto sin purificación adicional.

## Compuesto 322B

## 4-((2-Cloro-4-sulfamoilphenoxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato de terc-butilo

- 10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 322A el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

## Compuesto 322C

## 3-Cloro-4-((4-fluoropiperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 322B el Compuesto 1A en el procedimiento para el Compuesto 1B.

## Compuesto 322D

## 3-Cloro-4-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

- 20 Se añadieron oxetan-3-ona (163 mg) y MP-cianoborohidruro (2,38 mmol/g, 1,9 g) a una solución del Compuesto 322C (830 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) y ácido acético (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se filtró entonces la reacción y se concentró el filtrado a vacío. Se suspendió el residuo en éter y se recogió el producto sólido por filtración.

## Compuesto 322E

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

- 30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 322D el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,71 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,44 (t, 2H), 4,24 (d, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,07 (s a, 4H), 2,74 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,14 (m, 7H), 1,95 (m, 4H), 1,78 (m, 2H), 1,38 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 323****4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-cloro-4-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 323A

- 35 3-Cloro-4-((tetrahidrofuran-3-il)metoxi)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 4-fluoro-3-clorobencenosulfonamida la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por (tetrahidrofuran-3-il)metanol el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A, excepto porque aquí se usó dimetilformamida en lugar de tetrahidrofurano y se calentó la reacción a 70°C durante 2 días.

- 40 Compuesto 323B

## 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[3-cloro-4-(tetrahidrofuran-3-ilmetoxi)fenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 323A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,73 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,10 (m a, 4H), 2,85 (s a, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,32 (m a, 4H), 2,17 (m a, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,96 (s, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,40 (t, 2H), 0,92 (s, 6H).

**Compuesto 324**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 324A

4-((trans-4-Hidroxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

- 5 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 120A el Compuesto 39B en el procedimiento para el Compuesto 39C.

Compuesto 324B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-5,5-difluorociclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 321G el Compuesto 1E y por el Compuesto 324A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 11,41 (s, 1H), 8,65 - 8,50 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,60 - 7,44 (m, 3H), 7,41 - 7,34 (m, 2H), 7,14 - 7,02 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,17 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 3,23 (t, 2H), 3,06 (s, 4H), 2,70 (d4H), 2,44 (s, 2H), 2,33 - 1,94 (m, 6H), 1,78 (dd, 4H), 1,51 (d, 2H), 1,23 (s, 2H), 1,16 - 0,92 (m, 2H).

**15 Compuesto 325****N-({3-Cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(oxetan-3-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 325A

- 20 2-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(oxetan-3-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por oxetan-3-ona la 1,3-difluoropropan-2-ona en el procedimiento para el Compuesto 265G.

Compuesto 325B

- 25 Ácido 2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((9-(4-clorofenil)-3-(oxetan-3-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 325A el Compuesto 15G en el procedimiento para el Compuesto 15H.

Compuesto 325C

- 30 N-({3-Cloro-4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]fenil)sulfonil)-4-(4-{[9-(4-clorofenil)-3-(oxetan-3-il)-3-azaespiro[5.5]undec-8-en-8-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 325B el Compuesto 1E y por el Compuesto 286A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,80 - 7,70 (m, 1H), 7,59 - 7,46 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,11 - 7,03 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 6,41 (dd, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,50 (dd, 4H), 4,26 (d, 2H), 3,85 - 3,69 (m, 2H), 3,61 (d, 3H), 3,05 (s, 4H), 2,69 (s, 2H), 2,37 (s, 4H), 2,17 (s, 6H), 2,04 (s, 2H), 1,87 (d, 4H), 1,49 (d, 6H).

**Compuesto 326****4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(2R)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 326A

- 40 (R)-4-((4-Ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 258E el Compuesto 173A en el procedimiento para el Compuesto 173B.

Compuesto 326B

- 45 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(2R)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 326A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,59 (dt, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,93 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,21 (t, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,45-0,39 (m, 4H).

#### Compuesto 327

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

10 Compuesto 327A

(S)-4-((4-Ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 259E el Compuesto 173A en el procedimiento para el Compuesto 173B.

Compuesto 327B

15 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-({[(2S)-4-ciclopropilmorfolin-2-il]metil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 327A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,88 (d, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,59 (dt, 1H), 3,50-3,40 (m, 2H), 3,07 (m, 4H), 2,93 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,34 (dt, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,21 (t, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,45-0,39 (m, 4H).

20

#### Compuesto 328

**4-(4-{[5-(4-Clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino)fenil]sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

25

Compuesto 328A

Espiro[2.5]octan-5-ona

Se añadió isopropóxido de titanio(IV) (110 ml) a una solución de 3-etoxiciclohex-2-enona (48,1 ml) en éter (1000 ml), seguido de la adición de bromuro de etilmagnesio (357 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas a temperatura ambiente y se inactivó entonces con agua (500 ml). Se separó la capa orgánica (se decantó) y se extrajo la capa acuosa con éter (3 x 300 ml). Se concentraron parcialmente los extractos combinados hasta aproximadamente 300 ml. Se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidratado (3,0 g) y se agitó la mezcla de reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se lavó entonces la mezcla de reacción con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se purificó el concentrado por destilación fraccionada (1<sup>a</sup> fracción de p.e. 27°C a 3,07 kPa (no producto), 2<sup>a</sup> fracción (producto) de p.e. 75°C a 1,07 kPa).

30

35

Compuesto 328B

5-Cloroespiro[2.5]oct-5-eno-6-carbaldehído

Se trató lentamente con POCl<sub>3</sub> (2,33 ml) N,N-dimetilformamida (2,1 ml) en diclorometano (3,2 ml) a -5°C manteniendo la temperatura del baño a menos de 0°C. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se devolvió la mezcla de reacción al baño de enfriamiento y se añadió lentamente a la mezcla de reacción el Compuesto 328A (2,484 g) en diclorometano (4 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 45°C durante 15 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió entonces en una mezcla de hielo y solución acuosa saturada de acetato de sodio. Después de fundirse el hielo, se extrajo la mezcla con dietiléter. Se lavaron los extractos combinados con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el concentrado con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 0 a 10% en hexanos, después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 25% en hexanos y después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 100% como eluyentes.

40

45

Compuesto 328C

5-(4-Clorofenil)espiro[2.5]oct-5-eno-6-carbaldehído

Se combinaron el Compuesto 328B (2,9 g), ácido 4-clorofenilborónico (2,87 g), acetato de paladio(II) (0,103 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,28 g) y bromuro de tetrabutilamonio (4,93 g) en un matraz de fondo redondo de 100 ml con agua (17,0 ml).

50

Se purgó el matraz con nitrógeno y se agitó a 45°C durante 14 horas. Se repartió la mezcla de reacción entre salmuera y dietiléter. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 0 a 2% en hexanos como eluyente.

## 5 Compuesto 328D

2-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 15F el piperazincarboxilato de terc-butilo y por el Compuesto 328C el 4-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 328E

## 10 Clorhidrato del ácido 2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il)metil)piperazin-1-il)benzoico

Se trató el Compuesto 328D (0,85 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (4,8 ml), metanol (2,4 ml) y agua (2,4 ml) con LiOH·H<sub>2</sub>O (0,184 g) y se calentó durante una noche a 50°C. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se concentró para retirar el tetrahidrofurano y metanol y se acidificó con HCl acuoso 1 N causando la precipitación del producto. Se recogió el sólido por filtración, se aclaró con agua y se secó durante una noche en una estufa a vacío a 80°C, proporcionando el compuesto del título.

## 15

Compuesto 328F

4-(4-[[5-(4-Clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

## 20

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 328E el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) 13,07 (s, 1H), 9,32 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,38 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,10 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 3,97 (dd, 2H), 3,30 (td, 2H), 3,16 (t, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,16 (m, 4H), 2,11 (s, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,58 (dd, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,32 (qd, 2H), 0,38 (s, 4H).

25 **Compuesto 329**

**N-[[5-Cloro-6-({4-[ciclopropil(oxetan-3-il)amino]ciclohexil)metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 329A

4-(Ciclopropilamino)ciclohexanocarboxilato de etilo

## 30

Se añadió ciclopropanamina (1,14 g) a una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (3,4 g) en diclorometano (30 ml), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (4,24 g). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaOH 2 N, agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

Compuesto 329B

## 35 4-(Ciclopropil(oxetan-3-il)amino)ciclohexanocarboxilato de etilo

Se añadió oxetan-3-ona (0,358 g) a una solución del Compuesto 329A (1,05 g) en diclorometano (10 ml), seguida de triacetoxiborohidruro de sodio (1,05 g). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

## 40 Compuesto 329C

(4-(Ciclopropil(oxetan-3-il)amino)ciclohexil)metanol

## 45

Se añadió hidruro de litio y aluminio (0,681 g) a una solución del Compuesto 329B (1,2 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH 2 N a la mezcla de reacción. Se diluyó entonces la mezcla con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

Compuesto 329D

5-Cloro-6-((4-(ciclopropil(oxetan-3-il)amino)ciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

- 5 Se añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 300 mg) a una solución del Compuesto 329C (706 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadió entonces 5,6-dicloropiridin-3-sulfonamida (706 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se vertió la mezcla sobre NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3x 200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración y evaporación del disolvente, se cargó el residuo en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con NH<sub>3</sub> 7 N en metanol al 5 al 10% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 329E

N-{{5-Cloro-6-({4-[ciclopropil(oxetan-3-il)amino]ciclohexil)metoxi}piridin-3-il)sulfonil}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 329D el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-de) δ 11,64 (s, 1 H), 8,50 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 7,51 (m, 3 H), 7,35 (d, 2 H), 7,04 (d, 2 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,38 (m, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 4,70 (m, 2 H), 4,43 (t, 3 H), 4,19 (m, 2 H), 3,12 (m, 4 H), 2,84 (m, 2 H), 2,19 (m, 6 H), 1,96 (s, 3 H), 1,77 (m, 3 H), 1,38 (m, 7 H), 0,93 (s, 6 H), 0,44 (m, 4 H).

15 **Compuesto 330**

**4-(4-{{5-(4-Clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil}amino}-3-nitrofenil}sulfonil}-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 328E el Compuesto 3J y por el Compuesto 218A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,01 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,88 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,58 (td, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,93 (d, 1H), 2,81 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,35 (m, 3H), 2,19 (m, 5H), 2,11 (s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,45 (t, 2H), 0,42 (m, 8H).

**Compuesto 331**

- 25 **N-{{3-Cloro-4-{{(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi}fenil}sulfonil}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 331A

2-((2-Cloro-4-sulfamoilfenoxi)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

- 30 Se añadió hidruro de sodio (0,280 g) a una solución de 2-(hidroximetil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (0,478 g) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de la adición de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (0,419 g). Se agitó la mezcla a 40°C durante una noche. Se inactivó la reacción con agua (10 ml), se ajustó la mezcla a ~pH 7 y se extrajo con acetato de etilo. Se purificó el producto bruto en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 60% en hexano, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 331B

- 35 3-Cloro-4-(morfolin-2-ilmetoxi)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 331A el Compuesto 113A en el procedimiento para el Compuesto 134A.

Compuesto 331C

3-Cloro-4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi)bencenosulfonamida

- 40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 331B el Compuesto 173A en el procedimiento para el Compuesto 173B.

Compuesto 331D

N-{{3-Cloro-4-{{(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi}fenil}sulfonil}-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 331C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,04 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,58 (dt, 1H), 3,06 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,69 (d, 1H), 2,40-2,20 (m, 4H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

**Compuesto 332**

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

Compuesto 332A

- 5 2-((2-Cloro-4-sulfamoilfenilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se agitó a 115°C durante 72 horas una solución de 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (1,0 g), 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo (1,135 g) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (1,246 ml) en dimetilsulfóxido (15 ml). Se concentró la mezcla y se purificó el residuo en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 60%, proporcionando el compuesto del título.

- 10 Compuesto 332B

3-Cloro-4-(morfolin-2-ilmetilamino)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 332A el Compuesto 113A en el procedimiento para el Compuesto 134A.

Compuesto 332C

- 15 3-Cloro-4-(((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil)amino)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 332B el Compuesto 173A en el procedimiento para el Compuesto 173B.

Compuesto 332D

- 20 N-[(3-Cloro-4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metil]amino)fenil]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- 25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 332C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (s, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,21 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,37 (m, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,54 (dt, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,94 (d, 1H), 2,77 (s, 2H), 2,68 (d, 1H), 2,32 (dt, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,18-2,12 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,41 (m, 4H).

**Compuesto 333**

**2-[[[2-(2-Cloro-4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]fenil)amino]metil]-N-etil-N-metilmorfolin-4-carboxamida**

Compuesto 333A

- 30 2-((2-Cloro-4-sulfamoilfenilamino)metil)-N-etil-N-metilmorfolin-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 332B el Compuesto 134A y por cloruro de N-metil-N-etilcarbamilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

Compuesto 333B

- 35 2-[[[2-(2-Cloro-4-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]fenil)amino]metil]-N-etil-N-metilmorfolin-4-carboxamida

- 40 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 333A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,05 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,20 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,79 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 6,43 (m, 1H), 3,83 (d, 2H), 3,73 (d, 1H), 3,59 (dt, 1H), 3,41-3,35 (m, 3H), 3,20 (q, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,95 (t, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,04 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

**Compuesto 334**

**(2S)-2-[[[3-Cloro-5-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]piridin-2-il)oxi]metil]-N-etil-N-metilmorfolin-4-carboxamida**

- 45 Compuesto 334A

(S)-2-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-iloxi)metil)-N-etil-N-metilmorfolin-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 244B el Compuesto 134A y por cloruro de N-metil-N-etilcarbamilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

Compuesto 334B

5 (2S)-2-(((3-Cloro-5-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]piridin-2-il)oxi)metil)-N-etil-N-metilmorfolin-4-carboxamida

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 334A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 12,98 (s, 1H), 9,08 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,47 (dd, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,63 (dt, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,22 (q, 2H), 3,07 (m, 4H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,07 (t, 3H), 0,94 (s, 6H).

Compuesto 335

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

15 Compuesto 335A

2-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-ilamino)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por 2-(aminometil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo la (tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

20 Compuesto 335B

5-Cloro-6-(morfolin-2-ilmetilamino)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 335A el Compuesto 113A en el procedimiento para el Compuesto 134A.

Compuesto 335C

25 5-Cloro-6-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metilamino)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 335B el Compuesto 173A en el procedimiento para el Compuesto 173B.

Compuesto 335D

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

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 335C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,02 (s, 1H), 9,15 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,73 (dd, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,49 (d, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,54 (dt, 1H), 3,05 (m, 4H), 2,99 (d, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,68 (d, 1H), 2,32 (dt, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,12 (m, 5H), 1,97 (s, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H), 0,40 (m, 4H).

Compuesto 336

**2-[[[3-Cloro-5-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]piridin-2-il)amino]metil]-N-etil-N-metilmorfolin-4-carboxamida**

Compuesto 336A

40 2-((3-Cloro-5-sulfamoilpiridin-2-ilamino)metil)-N-etil-N-metilmorfolin-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 335B el Compuesto 134A y por cloruro de N-metil-N-etilcarbamilo el yoduro de metilo en el procedimiento para el Compuesto 134B.

Compuesto 336B

45 2-[[[3-Cloro-5-[[4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil]piridin-2-il)amino]metil]-N-etil-N-metilmorfolin-4-carboxamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 336A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,03 (s, 1H), 9,14 (d, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,59 (dt, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,17 (q, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,95 (dt, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,76 (s, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,03 (t, 3H), 0,93 (s, 6H).

### Compuesto 337

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

#### Compuesto 337A

10 4,4-Dimetil-2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo

Se añadió gota a gota a 0°C 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona (38,5 g) a una suspensión de NaH lavado con hexano (17 g) en diclorometano (700 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se enfrió la mezcla a -78°C y se añadió anhídrido trifluorometanosufónico (40 ml). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, proporcionando el producto.

#### Compuesto 337B

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

20 Se calentaron a 70°C durante 24 horas el Compuesto 337A (62,15g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 ml). Se concentró la mezcla. Se añadió éter (4x 200 ml) y se filtró la mezcla. Se concentró la solución de éter combinada, proporcionando el producto.

#### Compuesto 337C

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

25 Se añadió lentamente con jeringuilla metanol (25 ml) a una mezcla de LiBH<sub>4</sub> (13 g), el Compuesto 337B (53,8 g) y éter (400 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se inactivó la reacción con HCl 1 N con enfriamiento con hielo. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con éter (3 x 100 ml). Se secaron los extractos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 0-30%/hexanos.

#### Compuesto 337D

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

30 Se añadió cloruro de mesilo (7,5 ml) mediante jeringuilla al Compuesto 337C (29,3 g) y trietilamina (30 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla durante 1 minuto. Se añadió N-terc-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se lavó la suspensión con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 10-20%/hexanos.

#### Compuesto 337E

35 1-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina

Se agitó el Compuesto 337D (1 g) en diclorometano (10 ml), ácido trifluoroacético (10 ml) y trietilsilano (1 ml) durante 1 hora. Se concentró la mezcla, se incorporó a una mezcla de diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se separaron las capas, se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró, proporcionando el producto.

40 Compuesto 337F

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

45 Se añadió hexametildisilazida de litio 1 M en tetrahidrofurano (86 ml) a una mezcla de 5-bromo-1 H-pirrol[2,3-b]piridina (15,4 g) en tetrahidrofurano (250 ml), y después de 10 minutos, se añadió TIPS-C1 (triisopropilclorosilano) (18,2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la reacción con éter y se lavó la solución resultante dos veces con agua. Se secaron los extractos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 10%/hexanos.

#### Compuesto 337G

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

- Se añadió BuLi 2,5 M (30,3 ml) a una mezcla del Compuesto 337F (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 ml) a -78°C. Después de 2 minutos, se añadió borato de trimetilo (11,5 ml) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la reacción en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron. Se incorporó el producto bruto a tetrahidrofurano (200 ml) a 0°C y se añadió NaOH acuoso 1 M (69 ml), seguido de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> acuoso al 30% (8,43 ml), y la solución se agitó durante 1 hora. Se añadió Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 g) y se ajustó el pH a 4-5 con HCl concentrado y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> sólido. Se extrajo la solución dos veces con acetato de etilo y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 5-25%/hexanos.
- 5
- 10 Compuesto 337H  
2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-fluorobenzoato de metilo
- Se agitó durante 24 horas una mezcla del Compuesto 337G (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (9,32 g) en diglima (40 ml) a 115°C. Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (600 ml), se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 2-50%/hexanos.
- 15
- Compuesto 337I  
2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo
- Se agitó a 133°C durante 24 horas una mezcla del Compuesto 337H (1,55 g), el Compuesto 337E (2,42 g) y HK<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (1,42 g) en dimetilsulfóxido (20 ml). Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (400 ml), se lavó tres veces con NaOH acuoso 1 N y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10-50%/hexanos.
- 20
- Compuesto 337J  
Ácido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico
- 25 Se agitó a 50°C durante 24 horas el Compuesto 337I (200 mg) en dioxano (10 ml) y NaOH acuoso 1 M (6 ml). Se enfrió la solución, se añadió a una solución de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron, proporcionando el producto bruto.
- Compuesto 337K  
(4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo
- 30 Se añadió gota a gota a -78°C metil-litio 1,6 M (14,02 ml) en éter a una solución vigorosamente agitada de (4-oxociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (1,7 g) en tetrahidrofurano (40 ml). Después de terminar la adición, se agitó la mezcla a -78°C durante 1,2 horas y se vertió en una solución acuosa fría de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (100 ml, tres veces) y se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en diclorometano, se cargó en un sistema de purificación Analogix y se eluyó con acetato de etilo al 0-50% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.
- 35
- Compuesto 337L  
4-(Aminometil)-1-metilciclohexanol
- Se trató el Compuesto 337K (1,3 g) en diclorometano (5 ml) a 0°C con ácido trifluoroacético (2,1 ml) y unas pocas gotas de agua durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se usó directamente el residuo para la siguiente etapa.
- 40
- Compuesto 337M  
4-((trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida
- Se trataron el Compuesto 337L (732 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,1 g) en tetrahidrofurano (15 ml) con trietilamina durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 30-50% en solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1%, aislando el compuesto del título.
- 45
- Compuesto 337N  
4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

- Se agitó durante una noche una mezcla del Compuesto 337J (3,0 g), el Compuesto 337M (1,98 g), N,N-dimetilpiridin-4-amina (1,93 g) y clorhidrato de N<sup>1</sup>-((etilimino)metileno)-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilpropano-1,3-diamina (1,31 g) en diclorometano (50 ml) y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía inversa, se eluyó con acetonitrilo al 40-70% en TFA acuoso al 0,1%. Se concentraron las fracciones deseadas para retirar el acetonitrilo, se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajeron con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentró y se secó, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1 H), 8,52 - 8,58 (m, 2 H), 8,04 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,47 - 7,52 (m, 2 H), 7,30 - 7,37 (m, 2 H), 7,07 (d, 1 H), 7,01 - 7,06 (m, 2 H), 6,68 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 4,25 (s, 1 H), 3,25 - 3,32 (m, 4 H), 3,07 (s, 4 H), 2,75 (s, 2 H), 2,09 - 2,24 (m, 6 H), 1,95 (s, 2 H), 1,50 - 1,73 (m, 5 H), 1,28 - 1,43 (m, 4 H), 1,06 - 1,18 (m, 5 H), 0,92 (s, 6 H).
- 5 **Compuesto 338**
- 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**
- Compuesto 338A
- 4,4-Dimetil-2-(trifluorometilsulfonyloxi)ciclohex-1-enocarboxilato de metilo
- 15 Se añadió gota a gota a 0°C 5,5-dimetil-2-metoxicarbonilciclohexanona (38,5 g) a una suspensión de NaH lavado con hexano (17 g) en diclorometano (700 ml). Después de agitar durante 30 minutos, se enfrió la mezcla a -78°C y se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (40 ml). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró, proporcionando el producto.
- 20 **Compuesto 338B**
- 2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enocarboxilato de metilo
- Se calentaron a 70°C durante 24 horas el Compuesto 338A (62,15 g), ácido 4-clorofenilborónico (32,24 g), CsF (64 g) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (2 g) en dimetoxietano/metanol 2:1 (600 ml). Se concentró la mezcla. Se añadió éter (4x 200 ml) y se filtró la mezcla. Se concentró la solución de éter combinada, proporcionando el producto.
- 25 **Compuesto 338C**
- (2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metanol
- Se añadió lentamente con jeringuilla metanol (25 ml) a una mezcla de LiBH<sub>4</sub> (13 g), el Compuesto 338B (53,8 g) y éter (400 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se inactivó la reacción con HCl acuoso 1 N con enfriamiento con hielo. Se diluyó la mezcla con agua y se extrajo con éter (3x 100 ml). Se secaron los extractos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 0-30%/hexanos.
- 30 **Compuesto 338D**
- 4-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo
- Se añadió con jeringuilla cloruro de mesilo (7,5 ml) al Compuesto 338C (29,3 g) y trietilamina (30 ml) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) a 0°C, y se agitó la mezcla durante 1 minuto. Se añadió N-terc-butoxicarbonilpiperazina (25 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se lavó al suspensión con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10-20%/hexanos.
- Compuesto 338E**
- 1-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazina
- 40 Se agitó el Compuesto 338D (1 g) en diclorometano (10 ml), ácido trifluoroacético (10 ml) y trietilsilano (1 ml) durante 1 hora. Se concentró la mezcla, se incorporó a una mezcla de diclorometano (100 ml) y solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 ml) y se agitó durante 10 minutos. Se separaron las capas y se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el producto.
- Compuesto 338F**
- 45 5-Bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolol[2,3-b]piridina
- Se añadió hexametildisilazida de litio 1 M en tetrahidrofurano (86 ml) a una mezcla de 5-bromo-1H-pirrolol[2,3-b]piridina (15,4 g) en tetrahidrofurano (250 ml) y, después de 10 minutos, se añadió TIPS-Cl (triisopropilclorosilano) (18,2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó la reacción con éter y se lavó la solución resultante dos veces con agua. Se secaron los extractos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10%/hexanos.
- 50

## Compuesto 338G

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

Se añadió a  $-78^{\circ}\text{C}$  BuLi 2,5 M (30,3 ml) a una mezcla del Compuesto 338F (24,3 g) en tetrahidrofurano (500 ml). Después de 2 minutos, se añadió borato de trimetilo (11,5 ml) y se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se vertió la reacción en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron. Se incorporó el producto bruto a tetrahidrofurano (200 ml) a  $0^{\circ}\text{C}$ , se añadió NaOH acuoso 1 M (69 ml), seguido de  $\text{H}_2\text{O}_2$  acuoso al 30% (8,43 ml), y se agitó la solución durante 1 hora. Se añadió  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (10 g) y se ajustó el pH a 4-5 con HCl concentrado y  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  sólido. Se extrajo la solución dos veces con acetato de etilo y se lavaron los extractos combinados con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el producto bruto en gel de sílice con acetato de etilo al 5-25%/hexanos.

## Compuesto 338H

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

Se agitó a  $115^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas una mezcla del Compuesto 338G (8,5 g), 2,4-difluorobenzoato de metilo (7,05 g) y  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (9,32 g) en diglima (40 ml). Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (600 ml), se lavó dos veces con agua y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 2-50%/hexanos.

## Compuesto 338I

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

Se agitó a  $135^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas una mezcla del Compuesto 338H (1,55 g), el Compuesto 338E (2,42 g) y  $\text{HK}_2\text{PO}_4$  (1,42 g) en dimetilsulfóxido (20 ml). Se enfrió la reacción, se diluyó con éter (400 ml), se lavó tres veces con NaOH acuoso 1 M y salmuera y se concentró. Se sometió a cromatografía en gel de sílice el producto bruto con acetato de etilo al 10-50%/hexanos.

## 25 Compuesto 338J

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

Se agitó a  $50^{\circ}\text{C}$  durante 24 horas el Compuesto 338I (200 mg) en dioxano (10 ml) y NaOH 1 M (6 ml). Se enfrió la reacción, se añadió a una solución de  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavaron los extractos combinados con salmuera y se concentraron, proporcionando el producto puro.

## 30 Compuesto 338K

## (4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo

Se añadió gota a gota a  $-78^{\circ}\text{C}$  metil-litio 1,6 M en éter (14,02 ml) a una solución vigorosamente agitada de (4-oxociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (1,7 g) en tetrahidrofurano (40 ml). Después de terminada la adición, se agitó la mezcla a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1,2 horas y se vertió en una solución acuosa fría de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (100 ml, tres veces) y se secó la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en diclorometano, se cargó en un sistema de purificación Analogix y se eluyó con acetato de etilo al 0-50% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 338L

## 4-(Aminometil)-1-metilciclohexanol

Se trató a  $0^{\circ}\text{C}$  el Compuesto 338K (1,3 g) en diclorometano (5 ml) con ácido trifluoroacético (2,1 ml) y unas pocas gotas de agua durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción y se usó directamente el residuo para la siguiente etapa.

## Compuesto 338M

## 4-((cis-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se trataron el Compuesto 338L (732 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,1 g) en tetrahidrofurano (15 ml) con trietilamina durante una noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 30-50% en solución acuosa de ácido trifluoroacético al 0,1%, aislando el compuesto del título.

## Compuesto 338N

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

5 Se agitó durante una noche una mezcla del Compuesto 338J (144 mg), el Compuesto 338M (95 mg), N,N-dimetilpiridin-4-amina (123 mg) y clorhidrato de N<sup>1</sup>-(etilimino)metileno-N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-dimetilpropano-1,3-diamina (62,7 mg) en diclorometano (7 ml) y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía inversa y se eluyó con acetonitrilo al 40-70% en TFA acuoso al 0,1%. Se concentraron las fracciones deseadas, se neutralizaron con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajeron con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se concentró y se secó, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1 H), 11,38 (s, 1 H), 8,59 (t, 1 H), 8,55 (d, 1 H), 8,04 (d, 1 H), 7,79 (dd, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,46 - 7,52 (m, 2 H), 7,30 - 7,38 (m, 2 H), 7,00 - 7,10 (m, 3 H), 6,68 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 3,95 (s, 1 H), 3,25 (t, 4 H), 3,07 (s, 4 H), 2,75 (s, 2 H), 2,10 - 2,26 (m, 6 H), 1,95 (s, 2 H), 1,29 - 1,62 (m, 8 H), 1,16 - 1,30 (m, 2 H), 1,08 (s, 3 H), 0,92 (s, 6 H).

### Compuesto 339

**N-[[5-Cloro-6-[[[(1R,2R,4R,5R)-5-hidroxi-5-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

15 Compuesto 339A

(1R,4S)-Espiró[bicyclo[2.2.1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano]-5-carboxilato de metilo

20 Se calentó a 100°C en acetonitrilo (12 ml) durante 3 días una mezcla de 1,4-dioxaspiro[4.4]non-6-eno (5 g), acrilato de metilo (10,24 g) e hidroquinona (0,13 g). Después de enfriar, se retiró el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 4:1, proporcionando el compuesto del título en forma de una mezcla de dos isómeros.

Compuesto 339B

(1R,4S)-Espiró[bicyclo[2.2.1]heptano-2,2'-[1,3]dioxolano]-5-ilmetanol

25 Se enfrió a 0°C el Compuesto 339A (1,0 g) en tetrahidrofurano. Se añadió a esta solución gota a gota hidruro de litio y aluminio 1,0 N (2,8 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 horas. Se añadió agua (0,4 ml) seguida de NaOH acuoso 2 N (0,2 ml). Se filtró el sólido y se concentró el filtrado. Se añadió tolueno y se destiló entonces para retirar cualquier cantidad traza de agua. Se usó el compuesto del título para la siguiente reacción sin purificación adicional.

Compuesto 339C

5-Cloro-6-(((1S,2R,4R)-5-oxobicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 339B el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 40A el Compuesto 36A en el procedimiento para el Compuesto 36B. Se aislaron los dos estereoisómeros en la posición 5 por un sistema HPLC Gilson Prep de fase inversa con una columna preparativa Phenomenex (Luna, 5 μ, C18(2), 250 X 21,20 mm, 5 Å) eluyendo con acetonitrilo al 20-80% en agua con ácido trifluoroacético al 0,1%. Se recogieron las fracciones deseadas y se retiraron los disolventes a vacío reducido a 60°C. Durante este proceso, se formó un lote de sólido. Se repartió entonces entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo adicional. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 339D

5-Cloro-6-(((1S,2R,4R,5R)-5-hidroxi-5-metilbicyclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

40 Se trató a 0°C el Compuesto 339C (0,44 g) en tetrahidrofurano (15 ml) con bromuro de metilmagnesio 3,0 M (5,3 ml). Se agitó la solución durante 16 horas. Se repartió entonces la mezcla de reacción entre acetato de etilo y HCl acuoso 0,05 N (20 ml). Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo adicional tres veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-50% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

45 Compuesto 339E

N-[[5-Cloro-6-[[[(1R,2R,4R,5R)-5-hidroxi-5-metilbicyclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

50 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 339D el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (d,1H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,40-4,48 (m, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,09 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,15-2,33 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,87 (d, 1H), 1,65-1,69 (m, 1H), 1,54-1,56 (m, 2H),

1,36-1,47 (m, 6H), 1,26-1,30 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 340**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-{[2-cianoetil](ciclopropil)amino]ciclohexil}amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 340A

4-(1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-ilamino)-3-nitrobencenosulfonamida

Se añadieron 1,4-dioxaespiro[4,5]decan-8-amina (1,0 g) y diisopropiletilamina (5 ml) a una solución de 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (1,4 g) en tetrahidrofurano (30 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

Compuesto 340B

N-(4-(1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-ilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

Se añadieron clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (288 mg) y 4-(dimetilamino)piridina (183 mg) a una solución del Compuesto 3J (617 mg) y el Compuesto 340A (386 mg) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

Compuesto 340C

2-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-(4-oxociclohexilamino)fenilsulfonil)benzamida

Se añadió ácido para-toluenosulfónico monohidratado (50 mg) a una solución del Compuesto 340B (386 mg) en acetona (10 ml) y agua (5 ml). Se agitó la mezcla a 120°C en un reactor de microondas Biotage Initiator durante 30 minutos. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua, salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

Compuesto 340D

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[4-{[2-cianoetil](ciclopropil)amino]ciclohexil}amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se añadieron ácido acético (2 ml) y MP-cianoborohidruro (300 mg, 2,15 mmol/g) a una solución del Compuesto 340C (240 mg) y 3-(ciclopropilamino)propanonitrilo (62 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla durante un anoche. Se filtró la mezcla, se concentró a vacío, se disolvió el residuo en dimetilsulfóxido/metanol (1:1, 10 ml) y se cargó en un Gilson, C18(100A) 250x121,2 mm (10 µm) con acetonitrilo al 30% a acetonitrilo al 65% durante 40 minutos. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1 H), 8,55 (dd, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,79 (d, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 7,34 (d, 2 H), 7,11 (m, 1 H), 7,04 (d, 2 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,38 (d, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 4,01 (m, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,06 (m, 4 H), 2,88 (t, 2 H), 2,65 (m, 6 H), 2,19 (m, 6 H), 2,00 (m, 7 H), 1,51 (m, 6 H), 0,92 (s, 6 H), 0,42 (m, 4 H).

**Compuesto 341**

**N-({5-Cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonil)-4-(4-{[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 341A

1,4-Dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo

Se añadieron etilenglicol (36,5 ml) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (0,426 g) a una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (31,8 g) en tolueno (100 ml). Se agitó rápidamente la mezcla bifásica a temperatura ambiente durante 72 horas. Se diluyó la reacción con agua (900 ml) y se extrajo con éter (900 ml). Se lavó la capa orgánica con solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro. Después de filtrar, se obtuvo el compuesto del título mediante concentración a alto vacío.

Compuesto 341B

1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-ilmetanol

Se añadió gota a gota una solución del Compuesto 341A (37,8 g) en tetrahidrofurano (75 ml) a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (8,19 g) en tetrahidrofurano (400 ml). Se calentó entonces a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se enfrió la mezcla de reacción en un baño de hielo y se inactivó muy lentamente con agua (8 ml). Se añadieron entonces secuencialmente hidróxido de sodio 4 N (8 ml), éter (200 ml), agua (24 ml), éter (500 ml) y sulfato de sodio anhidro (250 g). Se agitó rápidamente la mezcla resultante durante 2 horas y se filtró. Se aisló el compuesto del título mediante concentración del filtrado.

#### Compuesto 341C

##### 8-(Benciloximetil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

Se añadió una solución del Compuesto 341B (30,52 g) en tetrahidrofurano (100 ml) a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60%, 8,86 g) en tetrahidrofurano (170 ml). Se agitó esta mezcla durante 30 minutos y se añadió bromuro de bencilo (24 ml). Después de agitar durante 72 horas, se inactivó la reacción con una solución saturada de cloruro de amonio (400 ml) y se diluyó con éter (500 ml). Se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con éter (2 X 150 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Se purificó el producto bruto en gel de sílice eluyendo con un gradiente de etapas de acetato de etilo al 0, 10, 15, 75% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

#### Compuesto 341D

##### 4-(Benciloximetil)ciclohexanona

Se añadieron agua (125 ml) y ácido clorhídrico 2 M (90 ml) a una solución del Compuesto 341C (43,02 g) en dioxano (500 ml). Se calentó la mezcla a 85°C durante 18 horas. Tras enfriar, se diluyó la mezcla de reacción con salmuera (1500 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (300 ml) y éter (1000 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Se purificó el producto bruto en gel de sílice eluyendo con un gradiente de etapas de acetato de etilo al 5-50% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

#### Compuesto 341E

##### trans-4-(Benciloximetil)-1-metilciclohexanol

Se añadió trimetilaluminio 2,0 M (en hexanos) (95 ml) a 2,6-di-terc-butil-4-metilfenol (83,4 g) en tolueno (1100 ml) algo cuidadosamente para controlar el desprendimiento de metano y una ligera exotermia. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 75 minutos y se enfrió entonces a -77°C. Se añadió gota a gota una solución del Compuesto 341D (14 g) en tolueno (15 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -74°C. Se añadió entonces gota a gota metil-litio (1,6 M en dietiléter, 120 ml), manteniendo la temperatura por debajo de -65°C. Se agitó a -77°C la mezcla resultante en atmósfera de N<sub>2</sub> durante 2 horas. Se vertió entonces la mezcla de reacción en HCl acuoso 1 N (1600 ml) aclarando el matraz con tolueno. Se lavó la capa orgánica con salmuera y se extrajeron las capas acuosas combinadas con dietiléter. Se secaron las capas orgánicas combinadas (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el concentrado en 650 g de gel de sílice esférica usando 2,5 l de hexanos/acetato de etilo 80/20 y después 3,0 l de hexanos/acetato de etilo 75/25 y finalmente 4,0 l de hexanos/acetato de etilo 70/30 como eluyentes, proporcionando el compuesto del título.

#### Compuesto 341F

##### trans-4-(Hidroximetil)-1-metilciclohexanol

Se añadieron el Compuesto 341E (12,6 g) y etanol (120 ml) a Pd(OH)<sub>2</sub>/C húmedo al 20% (1,260 g) en un frasco a presión de SS de 500 ml. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en atmósfera de 207 kPa de gas hidrógeno. La captación de hidrógeno cesó a los 5 minutos. Se filtró la mezcla a través de una membrana de nailon aclarando con etanol. Se concentró el filtrado y se destiló azeotrópicamente entonces con tolueno (100 ml), retirando cualquier etanol restante. Se secó el concentrado a alto vacío durante 40 minutos, proporcionando el compuesto del título.

#### Compuesto 341G

5-cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 40A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el Compuesto 341F el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

#### Compuesto 341H

N-({5-Cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{{5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il}metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 328E el Compuesto 3J y por el Compuesto 341G

el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,09 (s, 1H), 9,18 (d, 1H), 8,74 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (dd, 1H), 6,49 (d, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,80 (s, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,15 (m, 4H), 2,11 (s, 2H), 1,89 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 1,45 (t, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,32 (m, 2H), 0,37 (m, 4H).

#### 5 **Compuesto 342**

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 342A

5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo

- 10 Se dispusieron imidazo[1,2-a]piridin-6-carboxilato de metilo (0,26 g), ácido acético (10 ml) y paladio sobre carbono húmedo al 5% (0,052 g) en un frasco a presión de 50 ml. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 horas a 207 kPa y a 50°C. Se filtró el sólido y se concentró el filtrado. Se incorporó el residuo a acetato de etilo. Se lavó entonces con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 10-100% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 342B

(5,6,7,8-Tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metanol

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 342A el Compuesto 339A en el procedimiento para el Compuesto 339B.

- 20 **Compuesto 342C**

5-Cloro-6-((5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 342B el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 40A el Compuesto 36A en el procedimiento para el Compuesto 36B.

Compuesto 342D

- 25 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-cloro-6-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-6-ilmetoxi)piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

- 30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 342C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,41-7,44 (m, 2H), 7,2-7,36 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,32 (dd, 1H), 6,24 (d, 1H), 4,42-4,51 (m, 1H), 4,37-4,40 (m, 1H), 4,29 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,03 (s, 4H), 2,90-2,95 (m, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,51-2,52 (m, 1H), 2,07-2,23 (m, 7H), 1,96 (s, 2H), 1,76-1,82 (m, 1H), 1,65-1,69 (m, 2H), 1,54-1,56 (m, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,93 (s, 6H).

#### **Compuesto 343**

- 35 **N-[[5-Cloro-6-[[[(1R,2S,4R,5R)-5-hidroxi-5-metilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 343A

5-Cloro-6-(((1S,2S,4R)-5-oxobiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se aisló el compuesto del título como otro isómero en el procedimiento para el Compuesto 339C.

Compuesto 343B

- 40 **5-Cloro-6-(((1S,2S,4R,5R)-5-hidroxi-5-metilbiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 343A el Compuesto 339B en el procedimiento para el Compuesto 339C.

Compuesto 343C

- 45 **N-[[5-Cloro-6-[[[(1R,2S,4R,5R)-5-hidroxi-5-metilbiciclo[2.2.1]hept-2-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 343B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,11-4,19 (m, 2H), 3,11 (s, 4H), 2,87 (s, 2H), 1,96-2,23 (m, 10H), 1,88 (d, 1H), 1,50 (dd, 1H), 1,33-1,44 (m, 2H), 1,13-1,19 (m, 4H), 0,88-0,93 (m, 8H).

#### Compuesto 344

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{4-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 344A

10 4-((cis-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se trataron el Compuesto 347A (732 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (1,2 g) en tetrahidrofurano (40 ml) con hidruro de sodio al 60% (1,6 g) durante 3 días. Se inactivó la reacción con agua. Se neutralizó la mezcla resultante con HCl acuoso diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa eluyendo con CH<sub>3</sub>CN al 30-50% en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%, proporcionando el compuesto del título en forma de un enantiómero individual.

Compuesto 344B

4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-il)-N-{4-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

20 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 344A el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,02 (d, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,10 (s a, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,29 (m, 3H), 2,15 (t, 2H), 1,96 (s a, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,55(m, 4H), 1,42 (m, 4H), 1,27 (m, 2H), 1,10 (s, 3H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 345

25 **N-[(5-Cloro-6-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi}piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-{[5-(4-clorofenil)espiro[2.5]oct-5-en-6-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 328E el Compuesto 3J y por el Compuesto 277O el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 9,13 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,51 (m, 2H), 4,64 (d, 4H), 4,53 (d, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,81 (s, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,12 (m, 10H), 1,90 (m, 2H), 1,45 (t, 2H), 0,38 (s, 4H).

#### Compuesto 346

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)ciclohexil]amino}-3-nitrofenil)sulfonyl]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

35 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina el 3-(ciclopropilamino)propanonitrilo en el procedimiento para el Compuesto 340D. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1H), 11,38 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,83 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,19 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,06 (m, 4H), 2,96 (m, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,26 (m, 8H), 1,97 (m, 4H), 1,68 (m, 4H), 1,37 (m, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### Compuesto 347

**N-[(5-Cloro-6-{(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi}piridin-3-il)sulfonyl]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 347A

4-(Hidroximetil)-1-metilciclohexanol

45 Se trató a 0°C 4-(hidroximetil)ciclohexanona (800 mg) en tetrahidrofurano (15 ml) con cloruro de metilmagnesio 3 M en tetrahidrofurano (6,24 ml). Se calentó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se inactivó con metanol y agua. Se concentró la mezcla resultante y se suspendió el residuo en acetato de etilo. Se filtraron los precipitados y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía eluyendo con acetato de etilo al 0-100% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

50 Compuesto 347B

## 5-Cloro-6-((trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se trataron el Compuesto 347A (970 mg) y el Compuesto 40A (1,6 g) en N,N-dimetilformamida (8 ml) con hidruro de sodio (1,8 g, al 60%) a temperatura ambiente durante 2 días. Se inactivó la reacción con agua. Se neutralizó la mezcla resultante con HCl acuoso diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 30-45% en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%, aislando el compuesto del título.

## Compuesto 347C

## 5-Cloro-6-((cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título y se aisló como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 347B.

## 10 Compuesto 347D

## N-({5-Cloro-6-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D usando el Compuesto 347B en lugar de Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,48 - 7,56 (m, 3 H), 7,35 (d, 2 H), 7,05 (d, 2 H), 6,68 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,21 (d, 1 H), 4,17 - 4,34 (m, 3 H), 3,11 (s, 4 H), 2,89 (s, 2 H), 2,24 - 2,42 (m, 4 H), 2,15 (s, 2 H), 1,96 (s, 2 H), 1,66 - 1,82 (m, 3 H), 1,55 (d, 2 H), 1,31 - 1,44 (m, 4 H), 1,12 - 1,27 (m, 2 H), 1,10 (s, 3 H), 0,93 (s, 6 H).

## Compuesto 348

## 20 N-({5-Cloro-6-[(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D usando el Compuesto 347C en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 8,18 (d, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,47 - 7,58 (m, 3 H), 7,35 (d, 2 H), 7,05 (d, 2 H), 6,68 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,21 (d, 1 H), 4,21 (d, 2 H), 3,95 (s, 1 H), 3,11 (s, 4 H), 2,89 (s, 2 H), 2,33 (d, 4 H), 2,15 (s, 2 H), 1,96 (s, 2 H), 1,63 - 1,77 (m, 1 H), 1,48 - 1,60 (m, 4 H), 1,35 - 1,48 (m, 4 H), 1,20 - 1,33 (m, 2 H), 1,09 (s, 3 H), 0,93 (s, 6 H).

## Compuesto 349

## 30 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[4-({4-[(2,2-difluorociclopropil)amino]ciclohexil}amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por clorhidrato de 2,2-difluorociclopropanamina el 3-(ciclopropilamino)propanonitrilo en el procedimiento para el Compuesto 340D. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (s, 1 H), 8,47 (m, 2 H), 8,12 (m, 1 H), 7,98 (m, 1 H), 7,72 (m, 2 H), 7,47 (m, 3 H), 7,34 (m, 3 H), 7,05 (m, 3 H), 6,65 (dd, 1 H), 6,35 (m, 1 H), 6,22 (d, 1 H), 3,54 (m, 2 H), 3,08 (m, 4 H), 2,74 (m, 4 H), 2,25 (m, 4 H), 2,01 (m, 4 H), 1,38 (m, 4 H), 0,92 (s, 6 H).

## Compuesto 350

## 35 N-({5-Cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

## Compuesto 350A

## Espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclohexano]-4'-carboxilato de etilo

Se añadió una cantidad catalítica de ácido para-toluenosulfónico monohidratado a una solución de 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo (22,75 g) y pirocatecol (14,75 g) en tolueno (200 ml) y se agitó la mezcla a reflujo en una trampa de Dean-Stark durante una noche. Se diluyó la mezcla con dietiléter (600 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a vacío, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 350B

## 45 4'-Fluoro-espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclohexano]-4'-carboxilato de etilo

Se añadió gota a gota una solución del Compuesto 350A (5,25 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a una solución de diisopropilamido de litio (12 ml, 2,0 M en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno) a 0°C. Se agitó la solución a 0°C durante 30 minutos y se transfirió entonces por cánula a una solución agitada preenfriada (0°C) de N-fluorobencenosulfonimida (7,89 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 30

minutos y después a 20°C durante 18 horas. Se vertió la mezcla de reacción sobre NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con dietiléter (3x200 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el producto bruto.

Compuesto 350C

5 (4'-Fluoroespíro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclohexano]-4'il)metanol

Se añadió hidruro de litio y aluminio (3,11 g) a una solución del Compuesto 350B (23 g) en tetrahidrofurano (150 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH 2 N a la mezcla de reacción. Se diluyó entonces la mezcla con acetato de etilo (600 ml) y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el producto bruto, que se cargó en una columna Analogics de 600 g y se eluyó con acetato de etilo al 10 al 20% en hexano, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 350D

5-Cloro-6-((4'-fluoroespíro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclohexano]-4'il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se añadió NaH (al 65% en aceite mineral, 36 mg) a una solución del Compuesto 350C (89 mg) en N,N-dimetilformamida (3 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadió entonces 5,6-dicloropiridin-3-sulfonamida (85 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se vertió la mezcla sobre NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se cargó el residuo en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 350E

20 5-Cloro-6-((1-fluoro-4-oxociclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se añadió agua (2 ml) a una solución del Compuesto 350D (1,6 g) y p-toluenosulfonato de piridinio (1,2 g) en acetona (10 ml) y se agitó la mezcla con irradiación de microondas a 100°C durante 10 minutos. Se diluyó la mezcla con diclorometano (300 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

25 Compuesto 350F

5-Cloro-6-((cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se añadió NaBH<sub>4</sub> (75 mg) a una solución del Compuesto 350E (336 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla durante 45 minutos. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente, proporcionando el producto bruto.

Compuesto 350G

N-({5-Cloro-6-[(cis-1-fluoro-4-hidroxiciclohexil)metoxi]piridin-3-il}sulfonyl)-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metilpiperazin-1-il]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 350F el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,63 (s, 1 H), 8,48 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,50 (m, 3 H), 7,35 (d, 2 H), 7,05 (d, 2 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,37 (dd, 1 H), 6,21 (d, 1 H), 4,62 (d, 1 H), 4,47 (s, 1 H), 4,40 (s, 1 H), 3,46 (m, 1 H), 3,06 (m, 4 H), 2,88 (m, 1 H), 2,25 (m, 6 H), 1,99 (m, 4 H), 1,58 (m, 8 H), 0,93 (s, 6 H).

**Compuesto 351**

40 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[3-nitro-4-(2-oxaespíro[3.5]non-7-ilmetoxi)fenil]sulfonyl]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 351A

1,4-Dioxaespíro[4.5]decano-8,8-dicarboxilato de dietilo

Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con diisopropilamina (16 ml) y tetrahidrofurano (311 ml). Se enfrió la solución a -78°C en atmósfera de N<sub>2</sub> y se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 44,8 ml). Se agitó la reacción durante 30 minutos a -78°C y se añadió 1,4-dioxaespíro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (20 g) en forma de una solución de tetrahidrofurano (aprox. 10 ml). Se agitó la solución a -78°C durante 1 hora y se añadió cloroformiato de etilo puro (9 ml). Después de agitar a -78°C durante 10 minutos, se calentó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas. Se inactivó la reacción con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se diluyó con dietiléter. Se separaron las capas, se extrajo la capa acuosa con dietiléter y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron

por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en capa regular (Analogix, hexanos al 0-65%/acetato de etilo).

#### Compuesto 351B

##### 1,4-Dioxaespiro[4.5]decano-8,8-diildimetanol

- 5 Se añadieron el Compuesto 351A (26,6 g) y tetrahidrofurano (310 ml) a un matraz de fondo redondo de 1 l proporcionando una solución incolora. Se enfrió la solución a 0°C y se añadió mediante jeringuilla hidruro de litio y aluminio (2 M en tetrahidrofurano, 62 ml). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se volvió a enfriar la mezcla a 0°C y se inactivó lentamente con 4,7 ml de agua, 4,7 ml de NaOH acuoso al 10% y 14 ml de agua. Se dejó agitar la mezcla hasta que se formaron las sales y se filtró entonces a través de un embudo Buchner de gel de sílice Supelco de 90 mm. Se concentró el filtrado por rotavapor y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en capa regular (Analogix, hexanos al 0-80%/acetato de etilo).

#### Compuesto 351C

##### 2,8,11-Trioxadiespiro[3.2.4]tridecano

- 15 Se añadió el Compuesto 351B (13 g) en tetrahidrofurano (321 ml) a un matraz de fondo redondo de 1 l. Se enfrió la solución a -78°C en atmósfera de N<sub>2</sub> y se añadió gota a gota mediante una jeringuilla n-BuLi (25,7 ml). Después de completar la adición, se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadió una solución de cloruro de 4-toluenosulfonilo (12,25 g) en tetrahidrofurano a través de un embudo de adición. Se dejó agitar la reacción durante una noche y calentar gradualmente hasta temperatura ambiente. Se enfrió la mezcla de reacción a -78°C y se añadió n-BuLi (25,7 ml). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se inactivó la reacción con NH<sub>4</sub>Cl acuoso sat. y se diluyó con dietiléter. Se separaron las capas, se extrajeron las capas acuosas con dietiléter y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en capa regular (Analogix, acetona al 0-20%/hexanos).

#### Compuesto 351D

##### 2-Oxaespiro[3.5]nonan-7-ona

- 25 Se añadió el Compuesto 351C (11 g) en ácido acético acuoso al 80% (200 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml. Se calentó la reacción a 65°C y se agitó durante aproximadamente 4 horas. Se retiraron la mayoría del ácido acético y agua por rotavapor y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en capa regular (Analogix, hexanos al 0-65%/acetato de etilo).

#### Compuesto 351E

- 30 7-Metilen-2-oxaespiro[3.5]nonano

- Se añadió yoduro de metiltrifenilfosfonio (4,33 g) en tetrahidrofurano (35,7 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml, proporcionando una suspensión. Se enfrió la suspensión a -15°C. Se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexanos, 4,28 ml), se agitó la mezcla a -15°C durante 40 minutos y se añadió el Compuesto 351D (1 g) en forma de una solución de tetrahidrofurano (aprox.5 ml). Se agitó la mezcla a -15°C durante aproximadamente 15 minutos y se calentó a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, se terminó la reacción, se inactivó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se diluyó con dietiléter. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo (2x) con dietiléter. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en capa estándar (Analogix, columna de gel de sílice Grace de 80 g, hexanos al 0-50%/acetato de etilo).

- 40 Compuesto 351F

##### 2-Oxaespiro[3.5]nonan-7-ilmetanol

- 45 Se añadieron el Compuesto 351E (568 mg) y el Compuesto 351F en tetrahidrofurano (4,11 ml) a un matraz de fondo redondo de 25 ml, proporcionando una solución incolora. Se añadió 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (0,5 M en tetrahidrofurano, 24,7 ml) y se dejó agitar la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió etanol (11 ml) seguido de NaOH acuoso (5 M, 4,11 ml) y se añadió entonces peróxido de hidrógeno (2,1 ml). Se calentó la reacción a 50°C durante 2 horas. Se concentró la mezcla por rotavapor y se diluyó con agua y acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3x) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en capa regular (Analogix, Grace de 80 g, hexanos al 0-70%/acetato de etilo).

- 50 Compuesto 351G

##### 4-(2-Oxaespiro[3.5]nonan-7-ilmetoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el Compuesto 351G sustituyendo por el Compuesto 351F el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 351H

5 2-(1H-Pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-(4-(2-oxaesp[3.5]nonan-7-ilmetoxi)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 351G el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,03 (d, 2 H) 7,45 - 7,57 (m, 3 H) 7,30 - 7,40 (m, 3 H) 7,04 (d, 2 H) 6,67 (dd, 1 H) 6,39 (dd, 1 H) 6,17 - 6,23 (m, 1 H) 4,29 (s, 2 H) 4,20 (s, 2 H) 4,00 (d, 2 H) 3,08 (s, 4 H) 2,73 - 2,90 (m, 2 H) 2,72 (s, 1 H) 2,01 - 2,32 (m, 6 H) 1,96 (s, 2 H) 1,64 - 1,78 (m, 4 H) 1,33 - 1,50 (m, 6 H) 0,96 - 1,15 (m, 2 H) 0,92 (s, 6 H).

### Compuesto 352

**4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 352A

15 4-((trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 341F el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 352B

20 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 352A el Compuesto 1F y por el Compuesto 3J el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,49 (m, 3H), 7,33 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,37 (m, 1H), 6,19 (d, 1H), 4,27 (s, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,17 (s, 1H), 3,07 (m, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,24 (m, 3H), 2,14 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,71 (m, 3H), 1,52 (m, 2H), 1,38 (m, 4H), 1,22 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 0,91 (s, 6H).

### Compuesto 353

**4-(4-([2-(4-Clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 353A

30 Bis(4-metilbencenosulfonato) de 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8,8-diilbis(metileno)

Se añadieron el Compuesto 351B (10 g) y diclorometano (165 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml, proporcionando una solución incolora. Se añadieron trietilamina (24,1 ml) y cloruro de toluen-2-sulfonilo (19,8 g), seguidos de 4-dimetilaminopiridina (0,604 g). Se calentó la reacción a reflujo durante una noche. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado seguido de dilución con agua y diclorometano adicionales. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (2x) y se secaron los extractos orgánicos combinados (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en capa regular (Analogix, hexanos al 0-55%/acetato de etilo).

Compuesto 353B

8,8-Bis(fluorometil)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano

40 Se añadieron el Compuesto 353A (20 g) y fluoruro de tetra-N-butilamonio (1M en tetrahidrofurano, 200 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se calentó a reflujo la solución resultante durante 6 días. Se enfrió la reacción, se diluyó con dietiléter y se lavó con agua (3x). Se secaron los productos orgánicos (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en capa regular (Analogix, hexanos al 0-30%/acetato de etilo).

45 Compuesto 353C

Se añadieron el Compuesto 353B (1,1 g) y ácido acético acuoso al 80% (50 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml. Se calentó la reacción a 65°C durante 3 horas, se enfrió y se concentró por rotavapor, retirando la mayoría del ácido acético y agua. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en capa regular (Analogix, hexanos al 0-50%/acetato de etilo).

## Compuesto 353D

## 2-Cloro-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-enicarbaldehído

Se añadieron N,N-dimetilformamida (498  $\mu$ l) y diclorometano (8,9 ml) a un matraz de tipo pera de 100 ml, proporcionando una solución incolora. Se enfrió la solución a 0°C, se añadió gota a gota POCl<sub>3</sub> (550  $\mu$ l) y se calentó entonces la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Mientras tanto, se añadió el Compuesto 353C (870 mg, 5,36 mmol) en diclorometano (8941  $\mu$ l) a un matraz con forma de pera de 100 ml, proporcionando una solución incolora. Se incorporó entonces el reactivo de Vilsmeier a una jeringuilla y se añadió gota a gota a la solución de 4,4-bis(fluorometil)ciclohexanona (870 mg) a temperatura ambiente. Se agitó la solución resultante durante una noche. Se vertió la reacción en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y hielo, se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Se combinaron los extractos orgánicos, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en capa regular (Analogix (hexanos al 0-60%/acetato de etilo)).

## Compuesto 353E

## 2-(4-Clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-enocarbaldehído

Se añadieron el Compuesto 353D (460 mg), ácido 4-clorofenilborónico (414 mg), carbonato de potasio (762 mg), bromuro de tetrabutilamonio (711 mg), acetato de paladio(II) (14,85 mg) y agua (2450  $\mu$ l) a un vial de 20 ml, proporcionando una suspensión que se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 2 minutos. Se agitó la reacción a 45°C durante una noche, se enfrió y se vertió sobre un embudo Buchner de gel de sílice Supelco, lavando con acetato de etilo varias veces. Se concentró el filtrado por rotavapor y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en capa regular (Analogix, hexanos al 0-60%/acetato de etilo).

## Compuesto 353F

## 2-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se añadieron el Compuesto 353E (240 mg), el Compuesto 15F (297 mg) y diclorometano (4,2 ml) a un vial de 20 ml. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (268 mg) y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Se cargó la reacción directamente en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en capa regular (Analogix, hexanos al 0-80%/acetato de etilo).

## Compuesto 353G

Ácido 2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 353F el Compuesto 15G en el procedimiento para el Compuesto 15 H.

## Compuesto 353H

2-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-bis(fluorometil)ciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida

Se preparó el Compuesto 353H reemplazando el Compuesto 3J por el Compuesto 353G y el Compuesto 11B por el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>)  $\delta$  11,69 (s, 1 H) 11,44 (s, 1 H) 8,48 - 8,70 (m, 1 H) 8,05 (d, 2 H) 7,81 (dd, 1 H) 7,46 - 7,59 (m, 3 H) 7,35 (d, 2 H) 7,12 (d, 2 H) 6,68 (dd, 1 H) 6,40 (dd, 1 H) 6,16 (d, 1 H) 4,39 - 4,49 (m, 2 H) 4,23 - 4,35 (m, 2 H) 3,85 (dd, J=11,87, 2,71 Hz, 2 H) 3,20-3,30 (m, 4 H) 2,98 - 3,10 (m, 4 H) 2,66 - 2,77 (m, 2 H) 2,11 - 2,30 (m, 6 H) 2,02 - 2,12 (m, 3 H) 1,99 (s, 1 H) 1,82 - 1,97 (m, 1 H) 1,54 - 1,67 (m, 4 H) 1,20 - 1,34 (m, 2 H).

## Compuesto 354

## 4-(4-{{2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il}metil}piperazin-1-il)-N-{{4-[(4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Compuesto 354A

## 2-((2-Nitro-4-sulfamoilfenoxi)metil)morfolin-4-carboxilato de terc-butilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por 2-(hidroximetil)-morfolin-4-carboxilato de terc-butilo el tetrahidro-2H-piran-4-il-metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

## Compuesto 354B

## 4-(Morfolin-2-ilmetoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 354A el Compuesto 113A en el procedimiento para el Compuesto 134A.

## Compuesto 354C

## 5 4-((4-Ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 354B el Compuesto 173A en el procedimiento para el Compuesto 173B.

## Compuesto 354D

## 10 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-((4-((4-ciclopropilmorfolin-2-il)metoxi)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 354C el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 12,98 (s, 1H), 9,06 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,56 (dt, 1H), 3,07 (m, 5H), 2,77 (s, 2H), 2,68 (d, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H), 0,40 (m, 4H).

**Compuesto 355****N-((5-Cloro-6-((trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 355A

## 20 5-Cloro-6-((trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se añadió gota a gota una solución de bromuro de metilmagnesio (5 ml, 3,0 M en éter) a una solución enfriada (0°C) del Compuesto 350E (1,2 g) en tetrahidrofurano (30 ml). Tras la adición, solidificó la mezcla de reacción. Se añadió más tetrahidrofurano (10 ml) a la mezcla y se continuó agitando durante 1 hora. Se vertió la mezcla sobre NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3x 150 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró la mezcla y se concentró. Se disolvió el residuo en dimetilsulfóxido/metanol (20 ml, 1:1) y se cargó en un Gilson, C18(100A) 250x121,2 mm (10 μm) con acetonitrilo al 30% a acetonitrilo al 65% durante 40 minutos, separando los dos isómeros y aislando el compuesto del título.

## Compuesto 355B

## 30 N-((5-Cloro-6-((trans-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 355A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,63 (s, 1 H), 8,47 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 7,35 (d, 2 H), 7,05 (d, 2 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,37 (d, 1 H), 6,22 (d, 1 H), 4,49 (s, 1 H), 4,42 (s, 1 H), 4,15 (s, 1 H), 3,06 (m, 4 H), 2,84 (m, 1 H), 2,25 (m, 6 H), 1,96 (s, 3 H), 1,83 (m, 4 H), 1,44 (m, 6 H), 1,14 (s, 3 H), 0,93 (s, 6 H).

**Compuesto 356****N-((5-Cloro-6-((cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 356A

## 40 5-Cloro-6-((cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en Compuesto 355A.

## Compuesto 356B

## N-((5-Cloro-6-((cis-1-fluoro-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)piridin-3-il)sulfonyl)-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

45 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 356A el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,03 (d, 1 H), 7,51 (m, 3 H), 7,35 (d, 2 H), 7,05 (d, 2 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H),

6,21 (d, 1 H), 4,55 (s, 1 H), 4,48 (s, 1 H), 4,34 (s, 1 H), 3,08 (m, 4 H), 2,89 (d, 2 H), 2,27 (m, 5 H), 1,93 (m, 4 H), 1,66 (m, 4 H), 1,43 (m, 4 H), 1,11 (s, 3 H), 0,93 (s, 6 H).

#### Compuesto 357

#### 5 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi}fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Compuesto 357A

4-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

10 Se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 4,54 ml) a 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butil-4-etilo (1,000 g). Después de 1 hora, se concentró la reacción y se secó a alto vacío. Se disolvió el sólido resultante en diclorometano (5 ml), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,155 g) y oxetan-3-ona (0,262 g) y se agitó durante una noche. Se inactivó la reacción con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 80 g) eluyendo con un gradiente de 0,5 a 37,5% de metanol/diclorometano durante 40 minutos (flujo= 30 ml/min) proporcionó el compuesto del título.

15 Compuesto 357B

(4-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metanol

20 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,80 ml) a 0°C a una solución del Compuesto 357A (0,59 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Se retiró la reacción del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción por la adición gota a gota de 0,6 ml de agua, seguida de 0,2 ml de NaOH acuoso 2 N. Se filtró la reacción a través de Celite y se aclaró con acetato de etilo (50 ml). Se cargaron la mezcla y el residuo en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyeron usando un gradiente de 0,75 a 7,5% de metanol/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/minuto), proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 357C

3-Ciano-4-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)bencenosulfonamida

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 357B el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 284A.

Compuesto 357D

4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-ciano-4-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi}fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

30 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 357C el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido- d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1H), 11,49 - 11,14 (m, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,03 (d, 2H), 7,51 (dd, 3H), 7,43 - 7,26 (m, 3H), 7,12 - 6,96 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,40 (dd, 1H), 6,20 (d, 1H), 4,55 (t, 2H), 4,45 (t, 2H), 4,34 (d, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,09 (s, 8H), 2,39 - 1,66 (m, 14H), 1,39 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

35 **Compuesto 358**

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 358A

(4-Etil-4-hidroxiciclohexil)metilcarbamato de bencilo

40 Se añadió lentamente bromuro de etilmagnesio 1 M (11,48 ml, 11,48 mmol) en éter a una solución vigorosamente agitada de (4-oxociclohexil)metilcarbamato de bencilo (1 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a -78°C. Después de terminada la adición, se agitó la mezcla a -78°C durante 2 horas se calentó a 0°C y se agitó en un baño de hielo durante 30 minutos. Se inactivó la reacción con una solución acuosa fría de NH<sub>4</sub>Cl. Se filtraron los precipitados y se lavaron con acetato de etilo. Se concentró el filtrado. Se disolvió el residuo en diclorometano, se cargó en un sistema de purificación Analogix y se eluyó con acetato de etilo al 0-50% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

45 Compuesto 358B

4-(Aminometil)-1-etilciclohexanol

Se agitó en atmósfera de H<sub>2</sub> durante 3 horas una mezcla del Compuesto 358A (500 mg) y Pd/C al 10% (100 mg) en tetrahidrofurano (15 ml). Se retiró el material insoluble por filtración y se concentró el filtrado, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 358C

5 4-((trans-4-Etil-4-hidroxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se trataron el Compuesto 358B (270 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (417 mg) en tetrahidrofurano con trietilamina (0,8 ml) durante una noche. Se inactivó la reacción con agua. Se neutralizó la mezcla resultante con HCl acuoso diluido y se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa eluyendo con acetonitrilo al 40-55% en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1%, aislando el compuesto del título.

Compuesto 358D

4-((cis-4-Etil-4-hidroxiciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida.

Se preparó el compuesto del título y se aisló como se describe en el procedimiento para el Compuesto 358C.

Compuesto 358E

15 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[trans-4-etil-4-hidroxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D usando el Compuesto 358C en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1 H), 11,35 (s, 1 H), 8,56 (d, 2 H), 8,05 (d, 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 7,45 - 7,57 (m, 3 H), 7,34 (d, 2 H), 7,00 - 7,10 (m, 3 H), 6,68 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 3,24 - 3,31 (m, 4 H), 3,07 (s, 4 H), 2,75 (s, 2 H), 2,17 (d, 6 H), 1,95 (s, 2 H), 1,54 - 1,73 (m, 5 H), 1,35 - 1,47 (m, 4 H), 1,20 - 1,32 (m, 2 H), 1,03 - 1,18 (m, 2 H), 0,92 (s, 6 H), 0,81 (t, 3 H).

**Compuesto 359**

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-[[cis-4-etil-4-hidroxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

25 Se preparó el compuesto del título como se ha descrito en el procedimiento para el Compuesto 11D usando el Compuesto 358D en lugar del Compuesto 11B. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,69 (s, 1 H), 11,34 (s, 1 H), 8,60 (t, 1 H), 8,56 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 7,80 (dd, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,47 - 7,52 (m, 2 H), 7,34 (d, 2 H), 7,01 - 7,10 (m, 3 H), 6,68 (dd, 1 H), 6,39 (dd, 1 H), 6,19 (d, 1 H), 3,77 (s, 1 H), 3,26 (t, 2 H), 3,07 (s, 4 H), 2,76 (s, 2 H), 2,10 - 2,26 (m, 6 H), 1,95 (s, 2 H), 1,46 - 1,61 (m, 5 H), 1,28 - 1,46 (m, 6 H), 1,12 - 1,24 (m, 2 H), 0,92 (s, 6 H), 0,82 (t, 3 H).

30 **Compuesto 360**

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-[[tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 360A

8-Metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo

35 Se añadió diisopropilamina (7,98 ml) en tetrahidrofurano (233 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml, proporcionando una solución incolora. Se enfrió la mezcla a 78°C en atmósfera de N<sub>2</sub> y se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 22,40 ml). Se agitó la reacción durante 30 minutos y se añadió 1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (10 g). Se dejó agitar la reacción durante 1,5 horas, después de dicho tiempo se añadió CH<sub>3</sub>I (4,38 ml). Se dejó calentar la reacción a temperatura ambiente durante una noche con agitación. Se añadió agua y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo. Se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en capa normal (Analogix, hexanos al 0-50%/acetato de etilo).

Compuesto 360B

(8-Metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-il)metanol

45 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,772 g) en tetrahidrofurano (234 ml) a un matraz de fondo redondo de 500 ml, proporcionando una suspensión. Se enfrió esta suspensión a 0°C y se añadió 8-metil-1,4-dioxaespiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (10,66 g) mediante embudo de adición. Se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente y se enfrió entonces de nuevo a 0°C. Se inactivó lentamente el exceso de hidruro de litio y aluminio con 1,8 ml de agua, 1,8 ml de NaOH acuoso (5 N) y 5,6 ml de agua. Se agitó la suspensión hasta que las sales se volvieron blancas y se filtró entonces a través de una almohadilla de gel de sílice. Se concentró el filtrado por rotavapor y se

50

purificó el residuo por cromatografía en columna en capa estándar regular (Analogix, hexanos al 0-75%/acetato de etilo).

Compuesto 360C

8-(Metoximetil)-8-metil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano

- 5 Se añadieron NaH (0,902 g) y tetrahidrofurano (37,6 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml, proporcionando una suspensión. Se añadió el Compuesto 360B en forma de una solución en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. Se agitó la suspensión durante 30 minutos y se añadió entonces CH<sub>3</sub>I (0,611 ml). Se agitó la reacción en atmósfera de N<sub>2</sub> durante una noche, se inactivó cuidadosamente con salmuera y se diluyó con agua y éter. Se extrajo la capa acuosa con éter (2x) y se secaron los extractos orgánicos combinados (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron por rotavapor. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida (Analogix, hexanos al 0-60%/acetato de etilo).

Compuesto 360D

4-(Metoximetil)-4-metilciclohexanona

- 15 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 360C el Compuesto 353B en el procedimiento para el Compuesto 353C.

Compuesto 360E

2-Cloro-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enocarbaldehído

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 360D el Compuesto 353C en el procedimiento para el Compuesto 353D.

- 20 Compuesto 360F

2-(4-Clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enocarbaldehído

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 360E el Compuesto 353D en el procedimiento para el Compuesto 353E.

Compuesto 360G

- 25 2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 360F el Compuesto 353E en el procedimiento para el Compuesto 353F.

Compuesto 360H

- 30 Ácido 2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 360G el Compuesto 15G en el procedimiento para el Compuesto 15H.

Compuesto 360I

- 35 2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-(metoximetil)-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonyl)benzamida

- 40 Se preparó el compuesto del título reemplazando el Compuesto 3J por el Compuesto 360H y el Compuesto 11B por el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,68 (s, 1 H) 11,43 (s, 1 H) 8,45 - 8,72 (m, 2 H) 8,04 (d, 1 H) 7,80 (dd, 1 H) 7,44 - 7,61 (m, 3 H) 7,34 (d, 2 H) 6,99 - 7,20 (m, 3 H) 6,68 (dd, 1 H) 6,39 (dd, 1 H) 6,18 (d, 1 H) 3,85 (dd, 2 H) 3,25 - 3,30 (m, 4 H) 3,24 (s, 3 H) 3,02 - 3,17 (m, 6 H) 2,72 (dd, 2 H) 2,18 (s, 5 H) 2,03 - 2,13 (m, 2 H) 1,81 - 1,93 (m, 2 H) 1,57 - 1,67 (m, 2 H) 1,47 - 1,56 (m, 1 H) 1,17 - 1,41 (m, 3 H) 0,91 (s, 3 H).

Compuesto 361

- 45 4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[3-nitro-4-((2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il]metil)amino]fenil]sulfonyl)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Compuesto 361A

(S)-3-Nitro-4-((4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)metilamino)bencenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 259E el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo y por 3-oxetanona el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído en el procedimiento para el Compuesto 1A.

Compuesto 361B

5 4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{[3-nitro-4-(((2S)-4-(oxetan-3-il)morfolin-2-il)metil)amino]fenil}sulfonyl)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 361A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,00 (s, 1H), 9,26 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 4,64 (m, 4H), 3,93 (m, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,68 (dt, 1H), 3,53-3,35 (m, 3H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,72 (d, 1H), 2,44 (d, 1H), 2,26 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,85 (t, 1H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

Compuesto 362

**N-({3-Cloro-4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]fenil}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

15 Compuesto 362A

3-Cloro-4-(((1R,4R)-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi)bencenosulfonamida

20 Se añadió hidruro de sodio (416 mg) en porciones a una solución del Compuesto 341F (300 mg) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se agitó la suspensión resultante durante 15 minutos. Se añadió 3-cloro-4-fluorobencenosulfonamida (425 mg) y se continuó agitando durante 72 horas. Se inactivó la reacción con agua y se ajustó el pH a aprox. 7. Se diluyó la mezcla con salmuera (75 ml) y se extrajo con cloruro de metileno. Se aisló el producto bruto de la capa de cloruro de metileno secada por concentración y se purificó en gel de sílice eluida con gradiente por etapas de acetato de etilo al 10, 25 y 50% en cloruro de metileno, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 362B

25 N-({3-Cloro-4-[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metoxi]fenil}sulfonyl)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

30 Compuesto 362A el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, piridina- d<sub>5</sub>) δ 13,07 (m, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,31 (dd, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,69 - 7,67 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,97 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (m, 2H), 5,34 (s a, 2H), 3,82 (d, 2H), 3,06 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,97 - 1,85 (m, 7H), 1,82 - 1,73 (m, 2H), 1,44 - 1,32 (m, 7H), 0,94 (m, 6H).

Compuesto 363

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[[4-({4-[(2-cianoetil)(ciclopropil)amino]-1-fluorociclohexil)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonyl]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

35 Compuesto 363A

4-((4'-Fluoro-espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2R-ciclohexano]-4'-il)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

40 Se añadió NaH (al 65% en aceite mineral, 320 mg) a una solución del Compuesto 350C (495 mg) en N,N-dimetilformamida (6 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos y se añadió entonces 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida (457 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se vertió la mezcla sobre NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de filtrar y evaporar el disolvente, se cargó el residuo en un cartucho de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 30% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 363B

4-((1-Fluoro-4-oxociclohexil)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

45 Se añadió HCl concentrado (10 ml) a una solución del Compuesto 363A (860 mg) en etanol (30 ml) y se agitó la mezcla a 100°C durante 3 horas. Se neutralizó la mezcla con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido, se extrajo con diclorometano (300 ml), se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso, agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

Compuesto 363C

## 4-((4-((2-Cianoetil)(ciclopropil)amino)-1-fluorociclohexil)metoxi)-3-nitrobencenosulfonamida

5 Se añadió 3-(ciclopropilamino)propanonitrilo (64 mg) a una solución del Compuesto 363B (200 mg) en diclorometano (6 ml), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (184 mg). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano (400 ml) y se lavó con NaOH acuoso 2 N, agua y salmuera. Después de secar sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró la mezcla y la evaporación del disolvente proporcionó el compuesto del título.

## Compuesto 363D

## 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[4-((2-cianoetil)(ciclopropil)amino)-1-fluorociclohexil]metoxi]-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

10 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 363C el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,66 (s, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 8,02 (d, 2 H), 7,51 (m, 3 H), 7,40 (m, 1 H), 7,35 (d, 2 H), 7,04 (d, 2 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,39 (d, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,27 (d, 2 H), 3,13 (m, 4 H), 2,88 (m, 3 H), 2,67 (m, 4 H), 2,09 (m, 10 H), 1,49 (m, 9 H), 0,93 (s, 6 H), 0,45 (m, 4 H).

## Compuesto 364

15 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[5-nitro-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

## Compuesto 364A

## Ácido 6-amino-5-nitropiridin-3-sulfónico

20 Se calentó a 50°C ácido 6-aminopiridin-3-sulfónico (20 g) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (80 ml) hasta que se disolvió completamente. Se añadió a esta solución HNO<sub>3</sub> fumante lentamente durante 20 minutos, de modo que la temperatura interna no superara los 55°C. Después de completar la adición, se calentó la mezcla de reacción a 50°C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió en 150 g de hielo. Se agitó la mezcla durante otra hora. Se enfrió el matraz a 0°C y se mantuvo a 0°C durante otras 2 horas. Se recogió el sólido por filtración y se lavó con agua/etanol 1:1 fríos (20 ml), seguido de dietiléter (10 ml). Se secó el sólido en una estufa a vacío durante una noche, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 364B

## Ácido 6-hidroxi-5-nitropiridin-3-sulfónico

30 Se trataron el Compuesto 364A (4,0 g) en HCl acuoso (al 37%, 12 ml) y agua (50 ml) gota a gota con nitrito de sodio (1,19 g) en agua (8 ml) a 0°C. Después de completar la adición, se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 hora. Se calentó a reflujo la mezcla durante 2 horas. Se destiló el agua, proporcionando un residuo seco. Después de enfriar el residuo a temperatura ambiente, se añadió una solución de etanol/agua 1:1 (20 ml). Se enfrió la suspensión resultante a 0°C y se mantuvo a 0°C durante 1 hora. Se recogió el sólido por filtración, proporcionando el compuesto del título.

## Compuesto 364C

35 Cloruro de 6-cloro-5-nitropiridin-3-sulfonilo

40 Se calentó a 120°C durante 4 horas una mezcla del Compuesto 364B (2,6 g), PCl<sub>5</sub> (5,91 g) y POCl<sub>3</sub> (10 ml). La suspensión inicial se convirtió en una solución transparente. Se destiló el exceso de POCl<sub>3</sub>. Después de enfriar a temperatura ambiente, se vertió el residuo en 50 g de hielo triturado. Se extrajo el sólido con acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo adicional. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el producto bruto que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Compuesto 364D

## 6-Cloro-5-nitropiridin-3-sulfonamida

45 Se enfrió a -10°C el Compuesto 364C en tetrahidrofurano (10 ml). Se añadió a esta solución gota a gota hidróxido de amonio concentrado (0,82 ml). Se agitó la solución a -10°C durante 10 minutos. Se retiró el disolvente a presión a temperatura ambiente. Se repartió el residuo entre agua y acetato de etilo. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo adicional. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice usando acetato de etilo al 5-50% en hexanos, proporcionando el compuesto del título.

50 Compuesto 364E

## 5-Nitro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)piridin-3-sulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 364D la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y por (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina la (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en el procedimiento para el Compuesto 138D.

## 5 Compuesto 364F

4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({5-nitro-6-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 364E el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,63 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,69 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47-7,48 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,22 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,51 (t, 2H), 3,21-3,27 (m, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 1,90-2,27 (m, 12H), 1,58 (dd, 2H), 1,39 (t, 2H), 1,18-1,28 (m, 2H), 0,88-0,93 (m, 8H).

**Compuesto 365**

15 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(2-oxaesp[iro[3.5]non-7-il)metil]amino}fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 365A

7-(Azidometil)-2-oxaesp[iro[3.5]nonano

Se añadió el Compuesto 351F (350 mg) en tetrahidrofurano (75,0 ml) a un matraz de fondo redondo de 250 ml, proporcionando una solución incolora. Se enfrió la solución a 0°C, se añadieron trifenilfosfina (2,94 g), azodicarboxilato de diisopropilo (2,18 ml) y fosforazidato de difenilo (2,32 ml) y se agitó la reacción durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla y se purificó el residuo por cromatografía en columna ultrarrápida en capa regular (Analogix, hexanos al 0-20%/acetato de etilo).

Compuesto 365B

2-Oxaesp[iro[3.5]nonan-7-ilmetanamina

25 Se añadió paladiosobre carbono al 10% (58,7 mg) a un matraz de fondo redondo de 50 ml. Se purgó el matraz con N<sub>2</sub> y se añadió el Compuesto 365A (400 mg) en forma de una solución en metanol (10,5 ml). Se purgó entonces el matraz varias veces con H<sub>2</sub> (mediante bombona) y se calentó a 45°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite y se concentró el filtrado por rotavapor. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

## 30 Compuesto 365C

4-(2-Oxaesp[iro[3.5]nonan-7-ilmetilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 365B la 1-(tetrahidropiran-4-il)metilamina en el procedimiento para el Compuesto 1F.

Compuesto 365D

35 2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-(4-(2-oxaesp[iro[3.5]nonan-7-il)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 365C el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1 H) 11,25 - 11,49 (m, 1 H) 8,48 - 8,66 (m, 2 H) 8,03 (d, 1 H) 7,79 (dd, 1 H) 7,41 - 7,61 (m, 3 H) 7,27 - 7,40 (m, 2 H) 7,05 (t, 3 H) 6,67 (dd, 1 H) 6,39 (dd, 1 H) 6,18 (d, 1 H) 4,29 (s, 2 H) 4,19 (s, 2 H) 3,17 - 3,27 (m, 2 H) 2,99 - 3,14 (m, 4 H) 2,69 - 2,79 (m, 2 H) 2,09 - 2,28 (m, 6 H) 2,04 (d, 2 H) 1,95 (s, 2 H) 1,66 (d, 2 H) 1,49 - 1,61 (m, 1 H) 1,29 - 1,45 (m, 4 H) 0,93 - 1,05 (m, 2 H) 0,92 (s, 6 H).

**Compuesto 366**

45 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-ciano-4-metilciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil]sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 366A

(4-Ciano-4-metilciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo

Se añadió diisopropilamido de litio (2,0 ml, 2 M en heptano) a una solución enfriada (-78°C) de (4-cianociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (500 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla a -78°C durante 30 minutos antes de la adición de CH<sub>3</sub>I (1 ml). Se agitó entonces la mezcla y se dejó calentar la temperatura hasta temperatura ambiente. Se inactivó la reacción con NH<sub>4</sub>Cl acuoso, se extrajo la mezcla con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente y la cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 40% en hexano) del material bruto dieron el compuesto del título.

Compuesto 366B

4-(Aminometil)-1-metilciclohexanocarbonitrilo

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución del Compuesto 366A (480 mg) en diclorometano (10 ml). Se agitó la mezcla durante 3 horas. Se concentró entonces la mezcla a vacío y se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Compuesto 366C

4-((4-Ciano-4-metilciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se añadieron el Compuesto 366B (250 mg) y N,N-diisopropiletilamina (2 ml) a una solución de 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (362 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agitó la mezcla durante una noche. Se diluyó la mezcla con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La filtración y evaporación del disolvente dieron el compuesto del título.

Compuesto 366D

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

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 3J el Compuesto 1E y por el Compuesto 366C el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,67 (s, 1 H), 11,37 (m, 1 H), 8,59 (m, 2 H), 8,04 (d, 1 H), 7,80 (d, 1 H), 7,51 (m, 3 H), 7,34 (d, 2 H), 7,10 (d, 1 H), 7,04 (d, 2 H), 6,68 (dd, 1 H), 6,39 (m, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 3,07 (m, 4 H), 2,75 (m, 2 H), 2,17 (m, 7 H), 1,76 (m, 9 H), 1,32 (m, 9 H), 0,92 (s, 6 H).

Compuesto 367

**Pivalato de {[4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]}(4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil}amino}metilo**

Se preparó este compuesto sustituyendo por pivalato de clorometilo el butirato de clorometilo en el procedimiento para el Compuesto 368. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,72 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,08 (m a, 4H), 2,73 (s a, 2H), 2,18 (m a, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,39 (m, 2H), 1,00 (s, 9H), 0,92 (s, 6H).

Compuesto 368

**Butirato de {[4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]}(4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil}amino}metilo**

Se disolvió el Compuesto 37E (500 mg) en acetonitrilo (3,7 ml) y se añadieron butirato de clorometilo (77 mg) y base de Hunig (73 mg). Se calentó la reacción a reflujo durante 1 día. Después de enfriar y diluir con dimetilsulfóxido (4 ml), se purificó la reacción por HPLC preparativa usando una columna C18 de 250 x 50 mm y eluyendo con CH<sub>3</sub>CN al 20-100% frente a ácido trifluoroacético al 0,1% en agua, proporcionando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. Se disolvió la sal de ácido trifluoroacético en diclorometano (6 ml) y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso al 50%. Se secó la capa orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,72 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,36 (m, 3H), 7,03 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,83 (s, 2H), 4,40 (d, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,08 (m a, 4H), 2,73 (s a, 2H), 2,18 (m, 8H), 1,96 (s, 2H), 1,84 (m, 4H), 1,39 (m, 4H), 0,92 (s, 6H), 0,75 (t, 3H).

Compuesto 369

**4-[4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)]<sup>2</sup>H<sub>8</sub>]piperazin-1-il]-N-([3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 369A

4-[(2,2,3,3,5,5,6,6-<sup>2</sup>H<sub>8</sub>)Piperazin-1-il]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoato de metilo

Se añadieron el Compuesto 3H (1,55 g) y piperazina-d<sub>8</sub> (2,040 g) en dimetilsulfóxido (13 ml) a un vial de 40 ml. Se calentó la solución a 85°C durante 2,5 horas, y se dejó enfriar entonces a temperatura ambiente durante una noche. Se transfirió la mezcla a un matraz de 120 ml y se enfrió a 5-10°C. Se añadió diclorometano (30 ml) y se añadió entonces agua (10 ml) mediante una jeringuilla durante 5 minutos, manteniendo la temperatura a no más de 15°C. Se separaron las capas y se lavó la capa orgánica con agua (4x 10-15 ml) hasta que el pH de la capa acuosa fue de 8-9. Se filtró la capa orgánica a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se aclaró con diclorometano (5 ml) y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 369B

4-[4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]}(2H<sub>8</sub>)piperazin-1-il]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoato de metilo

Se añadieron el Compuesto 369A (3,4 g), el Compuesto 290B (1,321 g) y diclorometano (3 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml a temperatura ambiente. Se añadieron a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml separado triacetoxiborohidruro de sodio (1,330 g) y diclorometano (12 ml), proporcionando una suspensión. Después de enfriar el matraz de fondo redondo de 50 ml a 18-20°C, se añadió la solución de aducto de piperazina/aldehído mediante una jeringuilla durante 5 minutos. El triacetoxiborohidruro se disolvió gradualmente, proporcionando una solución transparente después de ~5 minutos. Después de 10 minutos adicionales, la solución se volvió turbia. Después de 16 horas, se enfrió la reacción a 5-10°C. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso (12 ml) durante 5 minutos, manteniendo la temperatura a no más de 10°C. Se separaron las capas, se lavó la capa orgánica con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y NaCl al 10% (12 ml), se filtró entonces a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se aclaró con diclorometano (4 ml). Se concentró la solución en un rotavapor y se concentró por seguimiento con metanol (40 ml). Se enfrió la solución resultante a 5-10°C y el producto precipitó. Se mezcló la solución a temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró entonces, se aclaró con metanol (5 ml) y se secó al aire el producto.

Compuesto 369C

Ácido 4-[4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]}(2H<sub>8</sub>)piperazin-1-il]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoico

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 369B el Compuesto 15G en el procedimiento para el Compuesto 15H.

Compuesto 369D

4-[4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]}(2H<sub>8</sub>)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil]amino)fenil]sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se añadió clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (0,8 g) a una mezcla del Compuesto 369C (2,0 g), el Compuesto 1F (1,1 g) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,7 g) en diclorometano (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche. Se inactivó la reacción con N,N-dimetiletano-1,2-diamina (0,6 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se extrajo la mezcla con ácido acético acuoso al 20% y se lavó con NaCl acuoso al 5%. Se añadieron metanol (2 ml) y acetato de etilo (18 ml) y se recogió el precipitado por filtración, proporcionando el compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido -d<sub>6</sub>) 11,71 (s, 1H), 11,37 (s, a, 1H), 8,60 (t, 1H), 8,55 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,47 - 7,54 (m, 3H), 7,31 - 7,34 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,01 - 7,03 (m, 2H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,21 - 3,30 (m, 4H), 3,00 - 3,10 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,05 - 2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,80 - 1,93 (m, 1H), 1,55 - 1,64 (m, 2H), 1,37 (t, 2H), 1,18 - 1,31 (m, 2H), 0,90 (s, 6H).

**Compuesto 370**

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-[[3-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-il]sulfonil]benzamida**

Compuesto 370A

5-Amino-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metilamino)piridin-3-sulfonamida

Se trató con una bombona de hidrógeno una mezcla del Compuesto 364E (0,16 g) y paladio sobre carbono al 5% (0,025 g) en etanol (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche. Se filtró el sólido. Se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 370B

3-((Tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-sulfonamida

Se trató el Compuesto 370A (0,085 g) en agua (10 ml) con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,5 ml). Se enfrió la solución a 0°C. Se añadió a esta solución gota a gota NaNO<sub>2</sub> (0,023 g) en agua (1 ml). Se agitó la solución durante 1 hora a 0°C. Se

vertió la mezcla de reacción en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 370C

5 2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-ilsulfonil)benzamida

Se preparó este compuesto sustituyendo por el Compuesto 370B el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,92 (d, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45-7,46 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 6,66 (dd, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,63 (d, 2H), 3,80 (dd, 2H), 3,21-3,30 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,19-2,29 (m, 6H), 1,97 (s, 2H), 1,33-1,41 (m, 6H), 0,93 (s, 2H).

Compuesto 371

**4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(6-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino)-5-nitropiridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

15 Compuesto 371A

6-((trans-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-5-nitropiridin-3-sulfonamida

Se preparó este compuesto sustituyendo por el Compuesto 364D la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida y por el Compuesto 376B el Compuesto 138C en el procedimiento para el Compuesto 138D. Se aisló el compuesto del título mediante un sistema HPLC Gilson Prep. en fase inversa con una columna preparativa Phenomenex (Luna, 5 μ, C18(2), 250X21,20 mm, 5 Å) eluyendo con acetonitrilo al 20-80% en agua con TFA al 0,1%.

Compuesto 371B

4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(6-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino)-5-nitropiridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

25 Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 371A el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,63 (s, 1H), 11,53 - 10,99 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,71 (dd, 2H), 8,01 (d, 1H), 7,61 - 7,44 (m, 3H), 7,44 - 7,28 (m, 2H), 7,12 - 6,97 (m, 2H), 6,76 - 6,61 (m, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,24 (dd, 6H), 1,96 (s, 2H), 1,37 (ddd, 11H), 1,07 (s, 3H), 0,93 (s, 6H).

Compuesto 372

30 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[(5-ciano-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il]sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 372A

4-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-carboxilato de etilo

35 Se añadió HCl (4,0 M en dioxano, 4,54 ml) a 4-fluoropiperidin-1,4-dicarboxilato de 1-terc-butilo y 4-etilo (1,00 g). Después de 1 hora, se concentró la reacción y se secó a alto vacío. Se disolvió el sólido resultante en diclorometano (5 ml), se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (1,155 g) y oxetan-3-ona (0,262 g) y se agitó durante una noche. Se inactivó la reacción con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 80 g) eluyendo con un gradiente de metanol al 0,5 a 3,75%/diclorometano durante 40 minutos (flujo= 30 ml/minuto) proporcionó el compuesto del título.

Compuesto 372B

(4-Fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metanol

45 Se añadió hidruro de litio y aluminio (1,80 ml) a 0°C a una solución del Compuesto 372A (0,59 g) en tetrahidrofurano (5 ml). Se retiró la reacción del baño de hielo y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se inactivó la reacción mediante la adición gota a gota de 0,6 ml de agua seguida de 0,2 ml de NaOH acuoso 2 N. Se filtró la reacción a través de tierra de diatomeas y se aclaró con acetato de etilo (50 ml). Se concentraron los productos orgánicos, se cargaron en gel de sílice (Reveleris 40 g) y se eluyeron usando un gradiente de metanol de 0,75 a 7,5%/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 40 ml/minuto), proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 372C

5-Bromo-6-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó este compuesto sustituyendo por el Compuesto 372B el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 36A la 4-fluoro-3-nitrobencenosulfonamida en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 372D

5 5-Ciano-6-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó este compuesto sustituyendo por el Compuesto 372C el Compuesto 36B en el procedimiento para el Compuesto 36C.

Compuesto 372E

10 2-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(5-ciano-6-((4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)benzamida

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 372D el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (300 Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,58 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 - 7,30 (m, 4H), 7,06 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 6,37 - 6,22 (m, 2H), 4,65 - 4,40 (m, 6H), 3,58 (s, 1H), 3,12 (s, 6H), 2,84 - 2,59 (m, 4H), 2,17 (s, 6H), 1,96 (d, 6H), 1,41 (s, 2H), 0,93 (s, 6H).

15 **Compuesto 373**

**N-(4-([4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil)morfolin-4-carboxamida**

Compuesto 373A

Morfolin-4-carboxamida

20 Se agitó a 45°C durante una noche una solución de cloruro de morfolin-4-carbonilo (2,0 g) en metanol (10 ml) y NH<sub>3</sub> 7 N en metanol (5 ml). Se concentró la mezcla proporcionando un sólido que se secó a vacío.

Compuesto 373B

N-(2-Nitro-4-sulfamoilfenil)morfolin-4-carboxamida

25 Se preparó este compuesto sustituyendo por el Compuesto 373A el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol en el procedimiento para el Compuesto 24A.

Compuesto 373C

N-(4-(N-(2-(1H-Pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoil]sulfamoil)-2-nitrofenil)morfolin-4-carboxamida

30 Se preparó este compuesto sustituyendo por el Compuesto 373B el Compuesto 130C en el procedimiento para el Compuesto 130D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,02 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 9,27 (d, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,50 (dd, 1H), 8,40 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,76 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,48 (m, 1H), 3,67 (m, 4H), 3,58 (m, 4H), 3,07 (m, 4H), 2,77 (s, 2H), 2,26 (t, 2H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 2H), 1,39 (t, 2H), 0,94 (s, 6H).

**Compuesto 374**

35 **4-(4-([2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-(metoximetil)ciclohexil]metil)amino)-3-nitrofenil]sulfonil)-2-(1H-pirrololo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 374A

(4,4-Dietoxiciclohexil)metanol

40 Se trató a 0°C durante 1 hora 4,4-dietoxiciclohexanocarboxilato de etilo (6,67 g), sintetizado según un procedimiento de la bibliografía (European Journal of Organic Chemistry, 2008, 5:895), en tetrahidrofurano (60 ml) con hidruro de litio y aluminio 2 M en tetrahidrofurano (14,5 ml). Se añadió lentamente agua (3 ml) para inactivar la reacción. Se filtraron los precipitados y se lavaron con acetato de etilo. Se secó el filtrado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 374B

1,1-Dietoxi-4-(metoximetil)ciclohexano

45 Se trató el Compuesto 374A (665 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) con NaH (394 mg) durante 30 minutos y se añadió

entonces lentamente  $\text{CH}_3\text{I}$  (0,267 ml). Se agitó la mezcla resultante durante una noche y se inactivó la reacción con unas pocas gotas de agua. Se concentró la mezcla, se suspendió el residuo en agua y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo al 0-15% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

## 5 Compuesto 374C

4-(Metoximetil)ciclohexanona

Se calentó a  $65^\circ\text{C}$  durante 2 horas el Compuesto 374B (2,2 g) en una mezcla de agua (3 ml) y ácido acético (12 ml). Se concentró la mezcla de reacción. Se mezcló el residuo con agua y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado y se extrajo con diclorometano. Se secó la capa de diclorometano sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 374D

4-(Metoximetil)ciclohexanocarbonitrilo

Se añadió (en porciones pequeñas) terc-butóxido de potasio (2,235 g) a una solución fría ( $-10^\circ\text{C}$ ) del Compuesto 374C (1,18 g) e isocianuro de toluenosulfonilmetilo (2,268 g) en dimetoxietano (3 ml) y etanol absoluto (0,1 ml). Se continuó agitando la mezcla de reacción a  $<5^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, se calentó a temperatura ambiente, se calentó a  $35^\circ\text{C}$  durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción, se disolvió el residuo en agua-salmuera y se extrajo con diclorometano. Se purificó la capa de diclorometano por cromatografía ultrarrápida y se eluyó con acetato de etilo al 5% en diclorometano, proporcionando el compuesto del título.

## 20 Compuesto 374E

4-(Metoximetil)ciclohexil)metanamina

Se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio 2 M (2,252 ml) a una solución del Compuesto 374D (460 mg) en tetrahidrofurano (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, se calentó a reflujo durante 1 hora y se enfrió. Se añadieron 2 ml de  $\text{NaOH}$  acuoso 2 M y agua (5 ml). Se filtró el sólido y se lavó con éter. Se concentró el filtrado. Se mezcló el residuo con diclorometano (50 ml), se secó la mezcla resultante sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 374F

4-((4-(Metoximetil)ciclohexil)metilamino)-3-nitrobenzenosulfonamida

Se agitaron durante una noche el Compuesto 374E (450 mg) y 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida (693 mg) en tetrahidrofurano (10 ml). Se concentró la mezcla de reacción y se suspendió el residuo en una mezcla de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , metanol y agua. Se recogieron los precipitados, se lavaron con agua y se secaron, proporcionando el compuesto del título.

Compuesto 374G

2-(1H-Pirrol-2-yl)piridin-5-iloxi)-4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(metoximetil)ciclohexil)metilamino)-3-nitrofenilsulfonil)benzamida

Se preparó el compuesto del título como se describe en el procedimiento para el Compuesto 11D usando el Compuesto 374F en lugar del Compuesto 11B.  $^1\text{H}$  RMN (400 Mhz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  11,69 (s, 1H), 11,40 (s, 1H), 8,53 - 8,61 (m, 2H), 8,04 (d, 1H), 7,77 - 7,82 (m, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 3H), 7,34 (d, 2H), 7,02 - 7,09 (m, 3H), 6,68 (dd, 1H), 6,39 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 3,18 - 3,27 (m, 5H), 3,04 - 3,14 (m, 5H), 2,75 (s, 2H), 2,11 - 2,24 (m, 6H), 1,95 (s, 2H), 1,69 - 1,84 (m, 3H), 1,33 - 1,63 (m, 7H), 0,84 - 1,05 (m, 9H).

## Compuesto 375

**4-((2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)-N-((5-cloro-6-[[1-(1,3-tiazol-2-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil)-2-(1H-pirrol-2-il)benzamida**

Compuesto 375A

## 45 1-(Tiazol-2-il)piperidin-4-carboxilato de metilo

Se calentó a  $100^\circ\text{C}$  durante una noche una mezcla de piperidin-4-carboxilato de metilo (2,045 g), 2-bromotiazol (1,64 g) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (5,86 g) en dimetilformamida (15 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se repartió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se separó la capa orgánica y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo adicional 3 veces. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$ , se filtraron y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, proporcionando el

compuesto del título.

Compuesto 375B

(1-(Tiazol-2-il)piperidin-4-il)metanol

5 Se preparó este compuesto sustituyendo por el Compuesto 375A el Compuesto 339A en el procedimiento para el Compuesto 339B.

Compuesto 375C

5-Cloro-6-((1-(tiazol-2-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-sulfonamida

Se preparó este compuesto sustituyendo por el Compuesto 375B el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol y por el Compuesto 40A el Compuesto 36A en el procedimiento para el Compuesto 36B.

10 Compuesto 375D

2-(1H-Pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)-N-(5-cloro-6-((1-(thiazol-2-il)piperidin-4-il)metoxi)piridin-3-ilsulfonil)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzamida

15 Se preparó este compuesto sustituyendo por el Compuesto 375C el Compuesto 11B en el procedimiento para el Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,65 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48-7,49 (m, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,38 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 4,28 (d, 2H), 3,92 (d, 2H), 2,98-3,10 (m, 6H), 2,86 (s, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,03-2,15 (m, 3H), 1,96 (s, 2H), 1,96 (s, 2H), 1,82-1,86 (m, 2H), 1,33-1,44 (m, 4H), 0,93 (s, 6H).

**Compuesto 376**

20 **4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[6-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino]-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 376A

(4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilcarbamato de terc-butilo

25 Se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) una solución de (4-oxociclohexil)metilcarbamato de terc-butilo (1,00 g) y se enfrió a -78°C. Se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (4,40 ml). Se agitó la reacción durante 2 horas a -78°C, se dejó calentar entonces a 0°C y se agitó durante 30 minutos. Se inactivó la suspensión resultante con agua (10 ml), se diluyó con éter (50 ml), se lavó con cloruro de amonio (25 ml), se lavó con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. La cromatografía en gel de sílice (Reveleris 80 g) eluyendo usando un gradiente de acetato de etilo de 5 a 50%/diclorometano durante 30 minutos (flujo= 60 ml/min) proporcionó el compuesto del título en forma de una mezcla ~2:1 de los isómeros cis y trans.

30 Compuesto 376B

4-(Aminometil)-1-metilciclohexanol

35 Se añadieron unas pocas gotas de agua seguida de ácido trifluoroacético (1,19 ml) a una solución del Compuesto 376A (0,75 g) en diclorometano (3 ml), y se agitó la reacción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, se añadió ácido trifluoroacético adicional (0,5 ml). Después de 4 h adicionales, se concentró la reacción y se secó a alto vacío. Se trituró el sólido oleoso resultante con dietiléter con ultrasonidos. La filtración y lavado con dietiléter dieron el compuesto del título en forma de una sal de ácido trifluoroacético y una mezcla de isómeros cis y trans.

Compuesto 376C

6-((cis-4-Hidroxi-4-metilciclohexil)metilamino)-5-nitropiridin-3-sulfonamida

40 Se preparó este compuesto sustituyendo por el Compuesto 364D la 4-fluoro-3-nitrobenzenosulfonamida y por el Compuesto 376B la (4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metanamina en el procedimiento para el Compuesto 138D. Se aisló el compuesto del título mediante un sistema de HPLC prep. Gilson en fase inversa con una columna preparativa Phenomenex (Luna, 5 µ, C18(2), 250X21,20 mm, 5 Å) eluyendo con acetonitrilo al 20-80% en agua con TFA al 0,1%.

Compuesto 376D

45 4-(4-[[2-(4-Clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-[[6-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino]-5-nitropiridin-3-il)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida

Se preparó este compuesto sustituyendo por el Compuesto 376C el Compuesto 11B en el procedimiento para el

Compuesto 11D. <sup>1</sup>H RMN (500Mhz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,64 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,72 (d, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,47-7,54 (m, 3H), 7,35 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,36 (dd, 1H), 6,21 (d, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,48 (t, 2H), 3,10 (s, 4H), 2,83 (s, 2H), 2,15-2,33 (m, 6H), 1,96 (s, 1H), 1,34-1,59 (m, 9H), 1,17-1,24 (m, 2H), 1,07 (s, 2H), 0,92 (s, 6H).

#### 5 Compuesto 377

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-{[(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 378D el Compuesto 1E y por el Compuesto 337M el Compuesto 1F en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H), 6,50 (dd, 1H), 3,20 (m, 5H), 3,06 (t, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,57 (d, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,17 (m, 6H), 1,86 (m, 5H), 1,69 (m, 4H), 1,40 (s, 3H), 1,23 (m, 5H).

#### Compuesto 378

**4-(4-{[2-(4-Clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida**

Compuesto 378A

2-Cloro-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enocarbaldehído

Se trató dimetilformamida (1,298 ml) en diclorometano (2,0 ml) a -10°C gota a gota con POCl<sub>3</sub> (1,426 ml), proporcionando una solución incolora. Se agitó la mezcla durante 5 minutos, se calentó entonces a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Se enfrió la solución a -10°C, se trató gota a gota con una solución de 4-metoxi-4-metilciclohexanona (1,74 g) en diclorometano (2,5 ml) y se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se vertió la reacción en una mezcla de hielo y solución acuosa de acetato de sodio al 25%. Después de fundirse el hielo, se vertió la mezcla de reacción en un embudo de separación y se extrajo con dietiléter (4 x 125 ml). Se lavaron los extractos de dietiléter con solución de NaHCO<sub>3</sub> y salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. Se sometió a cromatografía el concentrado en gel de sílice con acetato de etilo al 0 a 5% en hexanos como eluyente.

Compuesto 378B

2-(4-Clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enocarbaldehído

Se combinaron el Compuesto 378A (1,55 g), ácido 4-clorofenilborónico (1,542 g), PdOAc<sub>2</sub> (0,055 g), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,84 g) y bromuro de tetrabutilamonio (2,65 g) en un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió agua (9,13 ml). Se purgó el vial con nitrógeno, se tapó y se agitó a 45°C durante 14 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se repartió entre salmuera y dietiléter. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró a través de una almohadilla de Celite, se concentró y se sometió a cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 5 a 20% en hexanos como eluyente.

Compuesto 378C

**2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoato de metilo**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 378B el 4'-clorobifenil-2-carboxaldehído y por el Compuesto 15F el piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en el procedimiento para el Compuesto 1A, excepto porque se añadió una pequeña cantidad de DMSO a la mezcla de reacción.

#### 40 Compuesto 378D

Ácido 2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)benzoico

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 378C el Compuesto 15G en el procedimiento para el Compuesto 15H.

#### 45 Compuesto 378E

**2-(1H-Pirrolo[2,3-b]piridin-5-iloxi)-4-(4-((2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-enil)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)benzamida**

Se preparó el compuesto del título sustituyendo por el Compuesto 378D el Compuesto 1E en el procedimiento para el Compuesto 1G. <sup>1</sup>H RMN (500 Mhz, piridina-d<sub>5</sub>) δ 13,07 (s, 1H), 9,31 (d, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,37 (dd, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,52 (d, 1H),

6,50 (dd, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,30 (td, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,06 (t, 4H), 2,77 (m, 2H), 2,57 (d, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,16 (m, 6H), 1,81 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,57 (dd, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,21 (s, 3H).

5 La Tabla 1 a continuación presenta la constante de inhibición ( $K_i$ ) para la unión de compuestos representativos a la proteína Bcl-2, según lo determinado por un ensayo TR-FRET (Time-Resolved Fluorescence-Resonance-Energy-Transfer). Cuanto menor sea el valor de  $K_i$ , mayor es la afinidad de la unión. Se observará que la gran mayoría de los compuestos tienen una  $K_i < 0,0001 \mu\text{M}$  ( $< 0,1 \text{ nM}$ ), y muchos tienen una  $K_i < 0,00001 \mu\text{M}$  ( $< 0,01 \text{ nM}$ ).

**Tabla 1.  $K_i$  de la unión a Bcl-2 ( $\mu\text{M}$ )**

Compuesto	$K_i$	Compuesto	$K_i$
1	0,000225	190	0,000026
2	< 0,000010	191	< 0,000010
3	0,000013	192	< 0,000010
4	< 0,000010	193	< 0,000010
5	< 0,000010	194	< 0,000010
6	0,000018	195	< 0,000010
7	0,00492	196	< 0,000010
8	0,000153	197	< 0,000010
9	< 0,000010	198	< 0,000010
10	< 0,000010	199	< 0,000010
11	0,000016	200	< 0,000010
12	< 0,000010	201	0,000014
13	< 0,000010	202	< 0,000010
14	0,002798	203	< 0,000010
15	< 0,000010	204	< 0,000010
16	0,000219	205	< 0,000010
17	0,00009	206	0,000036
18	0,000017	207	0,00003
19	0,000226	208	0,000104
20	0,000181	209	< 0,000010
21	0,000912	210	0,000011
22	0,000291	211	0,000058
23	0,000083	212	0,0001330
24	< 0,000010	213	< 0,000010
25	< 0,000010	214	< 0,000010
26	0,000011	215	< 0,000010
27	0,000134	216	< 0,000010
28	< 0,000010	217	< 0,000010
29	< 0,000010	218	0,000013
30	< 0,000010	219	0,001192
31	< 0,000010	220	0,000988
32	< 0,000010	221	0,000049
33	< 0,000010	222	0,000938
34	0,00001	223	0,000053

ES 2 699 205 T3

Compuesto	K <sub>i</sub>	Compuesto	K <sub>i</sub>
35	< 0,000010	224	< 0,000010
36	0,000017	225	0,000196
37	< 0,000010	226	0,000139
38	0,0003	227	< 0,000010
39	0,000012	228	0,026761
40	< 0,000010	229	0,002109
41	< 0,000010	230	0,000031
42	0,000439	231	0,000770
43	0,000012	232	0,001631
44	< 0,000010	233	0,001654
45	< 0,000010	234	0,000115
46	0,000935	235	0,000023
47	< 0,000010	236	0,000033
48	< 0,000010	237	0,000024
49	0,000074	238	< 0,000010
50	0,000021	239	0,000026
51	< 0,000010	240	< 0,000010
52	0,000114	241	< 0,000010
53	< 0,000010	242	0,000057
54	0,002071	243	0,000546
55	< 0,000010	244	0,000281
56	0,000037	245	0,000015
57	0,000063	246	0,000144
58	< 0,000010	247	0,000019
59	0,000203	248	0,000029
60	< 0,000010	250	0,000412
61	0,000091	251	0,000571
62	< 0,000010	252	< 0,000010
63	< 0,000010	253	0,000052
64	< 0,000010	254	< 0,000010
65	< 0,000010	255	< 0,000010
66	< 0,000010	256	< 0,000010
67	< 0,000010	257	0,000052
68	0,000012	258	< 0,000010
69	0,001157	259	< 0,000010
70	0,003964	260	0,000016
71	0,00001	261	0,000134
72	< 0,000010	262	< 0,000010
73	< 0,000010	263	0,000156
74	0,000029	264	0,000036

ES 2 699 205 T3

Compuesto	K <sub>i</sub>	Compuesto	K <sub>i</sub>
75	< 0,000010	265	< 0,000010
76	0,000196	266	< 0,000010
77	0,000213	267	0,000035
78	< 0,000010	268	< 0,000010
79	< 0,000010	269	0,000016
80	< 0,000010	270	< 0,000010
81	< 0,000010	271	0,000039
82	0,000328	272	0,000031
83	0,000071	273	0,000035
84	0,000123	274	0,000040
85	0,000391	275	< 0,000010
86	0,000498	276	< 0,000010
87	0,000618	277	< 0,000010
88	0,000672	278	0,000252
89	0,000073	279	0,000035
90	0,000013	280	0,000071
91	0,000487	281	0,000145
92	0,000128	282	< 0,000010
93	0,003461	283	< 0,000010
94	0,000678	284	0,000024
95	0,000014	285	< 0,000010
96	0,000014	286	< 0,000010
97	0,000017	287	0,000081
98	< 0,000010	288	0,000251
99	0,000233	289	0,000090
100	< 0,000010	290	< 0,000010
101	0,000021	291	< 0,000010
102	0,000094	292	0,000190
103	< 0,000010	293	0,000093
104	0,000016	294	0,000046
105	< 0,000010	295	< 0,000010
106	0,000895	296	0,000512
107	0,000035	297	0,000174
108	< 0,000010	298	< 0,000010
109	0,000127	299	0,000039
110	0,000557	300	0,001627
111	< 0,000010	301	0,002065
112	< 0,000010	302	0,000332
113	< 0,000010	303	0,000044
114	< 0,000010	304	nd

ES 2 699 205 T3

Compuesto	K <sub>i</sub>	Compuesto	K <sub>i</sub>
115	< 0,000010	305	0,000033
116	< 0,000010	306	0,002067
117	< 0,000010	307	0,000130
118	< 0,000010	308	0,000141
119	< 0,000010	309	0,000023
120	< 0,000010	310	0,000165
121	< 0,000010	311	< 0,000010
122	< 0,000010	312	< 0,000010
123	< 0,000010	313	0,001102
124	< 0,000010	314	0,000042
125	< 0,000010	315	0,000052
126	< 0,000010	316	0,000601
127	< 0,000010	317	< 0,000010
128	< 0,000010	318	< 0,000010
129	0,000002	319	< 0,000010
130	< 0,000010	320	< 0,000010
131	< 0,000010	321	< 0,000010
132	< 0,000010	322	< 0,000010
133	< 0,000010	323	0,000104
134	< 0,000010	324	< 0,000010
135	< 0,000010	325	< 0,000010
136	< 0,000010	326	< 0,000010
137	< 0,000010	327	< 0,000010
138	< 0,000010	328	< 0,000010
139	< 0,000010	329	0,000030
140	< 0,000010	330	< 0,000010
141	< 0,000010	331	0,001086
142	0,00013	332	0,000621
143	< 0,000010	333	0,000511
144	< 0,000010	334	0,000572
145	< 0,000010	335	0,000150
146	< 0,000010	336	0,000198
147	< 0,000010	337	< 0,000010
148	< 0,000010	338	0,000013
149	< 0,000010	339	0,000036
150	< 0,000010	340	< 0,000010
151	0,000017	341	< 0,000010
152	< 0,000010	342	< 0,000010
153	< 0,000010	343	< 0,000010
154	< 0,000010	344	< 0,000010

Compuesto	K <sub>i</sub>	Compuesto	K <sub>i</sub>
155	0,000059	345	< 0,000010
156	< 0,000010	346	0,000042
157	< 0,000010	347	0,000013
158	< 0,000010	348	0,000034
159	< 0,000010	349	0,000023
160	< 0,000010	350	< 0,000010
161	< 0,000010	351	< 0,000010
162	< 0,000010	352	0,000014
163	< 0,000010	353	< 0,000010
164	< 0,000010	354	0,000010
165	< 0,000010	355	0,000014
166	< 0,000010	356	0,000039
167	< 0,000010	357	< 0,000010
168	< 0,000010	358	< 0,000010
169	0,000021	359	< 0,000010
170	0,000022	360	< 0,000010
171	< 0,000010	361	< 0,000010
172	< 0,000010	362	0,000016
173	< 0,000010	363	0,000017
174	< 0,000010	364	< 0,000010
175	0,000119	365	< 0,000010
176	0,000023	366	0,000024
177	0,000111	367	nd
178	0,000076	368	nd
179	< 0,000010	369	< 0,000010
180	< 0,000010	370	0,000285
181	0,000017	371	< 0,000010
182	0,000068	372	nd
183	< 0,000010	373	< 0,000010
184	< 0,000010	374	< 0,000010
185	0,000022	375	0,00010999
186	0,000047	376	< 0,000010
187	0,00008	377	< 0,000010
188	< 0,000010	378	< 0,000010
189	0,000018		
nd = no determinada			

La Tabla 2 a continuación presenta datos para el log D (un parámetro relacionado con la lipoflicidad) a pH 7,4, según lo determinado por un método de HPLC, para compuestos representativos. Se observará que todos los compuestos tienen valores altos de log D (la mayoría más de 5,3), lo que indica un alto grado de lipofilia y muy poca solubilidad en agua a pH 7,4.

5

**Tabla 2. Log D a pH 7,4**

Compuesto	log D
5	5,37
6	5,74
9	5,71
12	5,17
18	6,35
20	6,24
24	5,72
37	5,27
87	5,86
89	6,21
90	6,69
91	6,59
92	5,60
120	5,40
208	5,57
239	5,92
242	5,51
276	5,59
277	5,26
286	5,66
303	6,24
311	5,60
312	6,47
322	5,48
337	5,48
338	5,67

### B. Compuestos ejemplares

Los compuestos que se cree que son particularmente útiles en la preparación de dispersiones sólidas de la invención incluyen sin limitación:

- 5 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}fenil)-sulfonil)benzamida - Compuesto 89;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-benzamida - Compuesto 91;
- 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 5;
- trans*-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 9;
- cis*-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 29;
- 15 *trans*-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-metoxiciclohexil)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 34;

- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 37;
- N-[(5-cloro-6-{[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 277;
- 5 N-({5-bromo-6-[(1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino}piridin-3-il)sulfonil)-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 61;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino}fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 378;
- 10 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 149;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(*trans*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 337;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(*cis*-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 338;
- 15 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(3-ciclopropil(oxetan-3-il)amino]propil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 311;
- 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(3-nitro-4-[(3R)-1-tetrahydro-2H-piran-4-il]pirrolidin-3-il]metil]amino)fenil]-sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 118;
- 20 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-[(4-[(4-metilmorfolin-2-il)metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 134;
- N-[(5-cloro-6-[(1-cianometil)piperidin-4-il]metoxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 253;
- N-[(4-[(4-aminotetrahydro-2H-piran-4-il)metil]amino)-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 108;
- 25 4-(4-{[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(4-metoxitetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 234;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

### C. Formas de compuestos

- 30 En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula I está presente en la dispersión sólida en su forma de compuesto original, solo o junto con una forma salina del compuesto.

Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales de adición de ácido, sales de adición de base o iones híbridos. Las sales de compuestos de Fórmula I se pueden preparar durante el aislamiento o después de la purificación de los compuestos.

- 35 Las sales de adición de ácido son las que se obtienen a partir de la reacción de los compuestos con un ácido. Por ejemplo, las sales que incluyen sales acetato, adipato, alginato, ascorbato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, etanodisulfonato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, 1-hidroxi-2-naftoato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftalensulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, sulfato, tartrato,
- 40 tiocianato, tricloroacetato, trifluoroacetato, para-toluenosulfonato y undecanoato de un compuesto de Fórmula I, se pueden usar en una composición de la invención.

Las sales de adición básicas, incluidas las obtenidas a partir de la reacción de un compuesto con el bicarbonato, carbonato, hidróxido o fosfato de cationes como litio, sodio, potasio, calcio y magnesio, también pueden usarse.

- 45 Un compuesto de Fórmula I normalmente tiene más de un átomo de nitrógeno protonable y, por consiguiente, es capaz de formar sales de adición de ácido con más de uno, por ejemplo, aproximadamente de 1,2 a aproximadamente 2, aproximadamente de 1,5 a aproximadamente 2 o aproximadamente de 1,8 a aproximadamente 2 equivalentes de ácido por equivalente del compuesto.

- 50 Un compuesto de Fórmula I normalmente tiene más de un átomo de nitrógeno protonable y, por consiguiente, es capaz de formar sales de adición de ácido con más de uno, por ejemplo, aproximadamente de 1,2 a aproximadamente 2, aproximadamente de 1,5 a aproximadamente 2 o aproximadamente de 1,8 a aproximadamente 2 equivalentes de ácido por equivalente del compuesto.

lentes de ácido por equivalente del compuesto.

Sin pretender imponer ninguna teoría, se cree que la eficacia terapéutica de los compuestos de Fórmula I se debe, al menos en parte, a su capacidad para unirse a una proteína de la familia Bcl-2, tal como Bcl-2, Bcl-X<sub>L</sub> o Bcl-w, de una forma que inhibe la acción antiapoptótica de la proteína, por ejemplo, ocupando el surco de unión a BH3 de la proteína. En general, se encontrará que es conveniente seleccionar un compuesto que tiene una alta afinidad de unión hacia una proteína de la familia Bcl-2, por ejemplo, una  $K_i < 1$  nM, preferiblemente  $< 0,1$  nM, más preferiblemente  $< 0,01$  nM.

Un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo está presente en una dispersión sólida de la invención en una cantidad que puede ser terapéuticamente eficaz cuando la composición se administra a un sujeto que lo requiere, de acuerdo con un régimen apropiado. Las cantidades de la dosificación se expresan en el presente documento como cantidades equivalentes de compuesto original, a menos que el contexto requiera lo contrario. Normalmente, una dosis unitaria (la cantidad administrada en una sola vez), que se puede administrar con una frecuencia apropiada, por ejemplo, dos veces al día o una vez a la semana, es de aproximadamente 10 a aproximadamente 1.000 mg, dependiendo del compuesto en cuestión. Cuando la frecuencia de administración es una vez al día (q.d.), la dosis unitaria y la dosis diaria son las mismas. Ilustrativamente, la dosis unitaria es normalmente de aproximadamente 25 a aproximadamente 1.000 mg, más típicamente de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg, por ejemplo, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450 o aproximadamente 500 mg. Cuando la forma de dosificación comprende una cubierta capsular que encierra la dispersión sólida o un comprimido en el que la dispersión sólida se formula con otros ingredientes, una dosis unitaria se puede administrar en una única forma de dosificación o una pluralidad de formas de dosificación, lo más típicamente de 1 a aproximadamente 10 formas de dosificación.

#### D. Formulaciones

Cuanto mayor sea la dosis unitaria, más deseable será preparar una dispersión sólida que tenga una concentración relativamente alta del fármaco en ella. Normalmente, la concentración de fármaco en la dispersión sólida es de al menos aproximadamente el 1%, por ejemplo, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50%, en peso de equivalente del compuesto original, pero se pueden aceptar concentraciones más altas y más bajas, o alcanzar en casos específicos. Ilustrativamente, la concentración de fármaco en diversas realizaciones es de al menos aproximadamente el 2%, por ejemplo, de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 50% o al menos aproximadamente el 5%, por ejemplo, de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 40%, por ejemplo, aproximadamente el 5%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 15%, aproximadamente el 20%, aproximadamente el 25%, aproximadamente el 30%, aproximadamente el 35% o aproximadamente el 40%, en peso de equivalente del compuesto original. En algunas realizaciones, la concentración de fármaco puede estar entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 15%, tal como entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 12%, tal como aproximadamente el 5%, aproximadamente el 6%, aproximadamente el 7%, aproximadamente el 8%, aproximadamente el 9%, aproximadamente el 10%, aproximadamente el 11% o aproximadamente el 12%.

El componente principal de la matriz de un producto de dispersión sólida es un polímero que es hidrófilo o soluble en agua al menos en una parte de la escala de pH, más particularmente a un pH que se produce en el tracto gastrointestinal (GI), o una combinación de tales polímeros. Un polímero o una mezcla de polímeros útil en este documento, es sólido a temperatura ambiente y, en aras de una buena estabilidad durante el almacenamiento en un intervalo de temperaturas, debe permanecer sólido incluso a las temperaturas más altas que se suelen experimentar durante el almacenamiento, transporte y manejo del producto. Una propiedad útil de un polímero que determina su utilidad en este documento es, por lo tanto, su temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ). Los polímeros solubles en agua adecuados incluyen, pero no se limitan a, aquellos que tienen una  $T_g$  de al menos aproximadamente 40°C, al menos aproximadamente 50°C, al menos aproximadamente 60°C o más, y más particularmente de aproximadamente 80°C a aproximadamente 180°C. Los métodos para determinar los valores de la  $T_g$  de polímeros orgánicos se describen, por ejemplo, en Sperling, ed. (1992) *Introduction To Physical Polymer Science*, 2ª edición, John Wiley & Sons, Inc.

Los polímeros se consideran solubles en agua si forman una solución clara y homogénea en el agua (por ejemplo, una solución que es esencialmente uniforme en general, y que aparece clara con una inspección visual o, alternativamente, utilizando un instrumento tal como un turbidímetro, la solución, por ejemplo, muestra poca o nada de dispersión de un haz de luz que la atraviesa). Cuando se disuelve a 20°C en una solución acuosa al 2% (p/v), un polímero soluble en agua adecuado tiene ilustrativamente una viscosidad aparente de aproximadamente 1 a aproximadamente 5000 mPa.s, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 700 mPa.s, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mPa.s. También se pueden usar polímeros dispersables en agua o hinchables en agua.

Ejemplos no limitativos de vehículos poliméricos útiles en este documento incluyen:

- homopolímeros y copolímeros de N-vinil lactamas, especialmente homopolímeros y copolímeros de N-vinilpirrolidona, por ejemplo, el homopolímero polivinilpirrolidona (PVP o povidona) y copolímeros tales como aquellos que comprenden monómeros de N-vinilpirrolidona y acetato de vinilo (copovidona) o N-vinilpirrolidona y propionato de vinilo;

- ésteres de celulosa y éteres de celulosa, en particular metilcelulosa, etilcelulosa, (hidroxialquil)celulosas, tales como hidroxipropilcelulosa, (hidroxialquil)alquilcelulosas, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, (HPMC o hipromelosa), ftalatos y succinatos de celulosa, tales como acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-P), succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-S) y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS);
- poli(óxidos de alquileo) de alto peso molecular, tales como poli(óxidos de etileno) (PEGs o PEOs) y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (poloxámeros);
- poliacrilatos y polimetacrilatos, tales como copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetilaminoetilo, poli(acrilatos de hidroxialquilo) y poli(metacrilatos de hidroxialquilo);
- poliacrilamidas;
- polímeros de acetato de vinilo, tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli(acetato de vinilo), poli(alcohol vinílico) y poli(acetato de vinilo) parcialmente hidrolizado (también denominado poli(alcohol vinílico) parcialmente saponificado);
- copolímeros de injerto de polietilenglicol, polivinil caprolactama y poli(acetato de vinilo) (por ejemplo, Soluplus® de BASF o un producto equivalente);
- oligosacáridos y polisacáridos tales como carragenanos, galactomananos y goma de xantano;

y mezclas de dos o más de los mismos.

Las povidonas adecuadas incluyen, sin limitación, aquellas que tienen un valor K (una medida de la viscosidad de una solución acuosa de la povidona) de aproximadamente 12, aproximadamente 15, aproximadamente 17, aproximadamente 25, aproximadamente 30 o aproximadamente 90, y mezclas de las mismas. Un ejemplo particular de una povidona útil es la povidona (o PVP) K30. Un ejemplo particular de una copovidona útil es una que consiste en aproximadamente 60% de N-vinilpirrolidona y aproximadamente 40% de monómeros de acetato de vinilo, denominada en este documento "copovidona 60/40".

Otro polímero adecuado es una mezcla de PVP y poli(acetato de vinilo), tal como el vendido con el nombre Kollidon® SR por BASF AG. En algunas realizaciones, un copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo disponible comercialmente como Kollidon VA 64, que es soluble tanto en agua como en alcohol, es adecuado en las formulaciones de la presente invención.

Las HPMCs adecuadas y sus derivados incluyen, sin limitación, HPMC E3, HPMC E5, HPMC E6, HPMC E15, HPMC K3, HPMC A4, HPMC A15, HPMC-AS LF, HPMC-AS MF, HPMC-AS HF, HPMC-AS LG, HPMC-AS MG, HPMC-AS HG, HPMC-P 50, HPMC-P 55 y mezclas de las mismas.

Las etilcelulosas adecuadas incluyen, sin limitación, las vendidas bajo la marca registrada Ethocel® de Dow Chemical Company, tales como Ethocel® 4, Ethocel® 7, Ethocel® 10, Ethocel® 14 y Ethocel® 20, productos de otros fabricantes equivalentes a las mismas, y mezclas de las mismas.

Los copolímeros adecuados de ácido metacrílico/metacrilato de metilo incluyen, sin limitación, los vendidos bajo la marca registrada Eudragit® de Rohm GmbH, tales como Eudragit® L100, Eudragit® L100-55 y Eudragit® S100, productos de otros fabricantes equivalentes a los mismos, y mezclas de los mismos.

Los PEGs adecuados incluyen, sin limitación, PEG 400, PEG 600, PEG 1450, PEG 3350, PEG 4000, PEG 6000, PEG 8000, PEG 20000 y mezclas de los mismos. Los PEGs de bajo peso molecular, tales como PEG 400 y PEG 600, pueden ser inadecuados como único vehículo polimérico, pero pueden ser útiles en combinación con otros polímeros.

Los poloxámeros adecuados incluyen, sin limitación, poloxámero 124, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338, poloxámero 407 y mezclas de los mismos. Se observará que los poloxámeros tienen propiedades tensioactivas y pueden incluirse principalmente por esas propiedades, así como por su naturaleza polimérica.

En una realización, la matriz de dispersión sólida comprende uno o varios vehículos polímeros seleccionados a partir del grupo que consiste en povidonas, copovidonas, HPMCs, copolímeros de injerto de polietilenglicol/polivinil caprolactama/poli(acetato de vinilo) y mezclas de los mismos. En una realización más particular, la matriz de dispersión sólida comprende uno o varios vehículos poliméricos seleccionados a partir del grupo que consiste en povidona K30, copovidona 60/40, HPMC E5, polietilenglicol Soluplus® copolímeros de injerto de polietilenglicol/polivinil caprolactama/poli(acetato de vinilo) y productos equivalentes a Soluplus®.

Uno o varios vehículos poliméricos constituyen normalmente un total de aproximadamente 20% a aproximadamente 95%, tal como de aproximadamente 20% a aproximadamente 90%, por ejemplo, de aproximadamente 40% a aproximadamente 85% o de aproximadamente 60% a aproximadamente 85% o de aproximadamente 70% a aproximadamente 85% o incluso de aproximadamente 75% a aproximadamente 85% en peso de la dispersión sólida.

Después de la administración oral y la exposición al fluido GI, se cree, sin pretender imponer ninguna teoría, que a través de la interacción entre el vehículo polimérico y un componente agente tensioactivo de la dispersión sólida, se

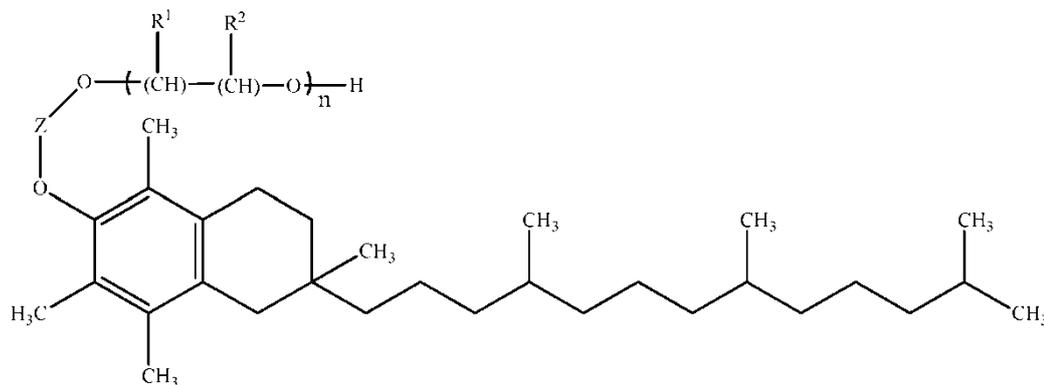
proporciona una tasa de liberación adecuada y una inhibición de la cristalización o la recristalización del ingrediente activo, permitiendo de este modo una bioabsorción.

El componente agente tensioactivo puede ser aniónico, no iónico o puede comprender una combinación de agentes tensioactivos aniónicos y no iónicos. Los agentes tensioactivos aniónicos farmacéuticamente aceptables útiles incluyen alquilsulfatos (por ejemplo, lauril sulfato de sodio), alquilcarboxilatos, alquilbenzol sulfatos y alcano sulfonatos secundarios.

Particularmente útiles como agentes tensioactivos en el presente documento son los agentes tensioactivos no iónicos farmacéuticamente aceptables, especialmente aquellos que tienen un valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 18, por ejemplo, de aproximadamente 13 a aproximadamente 17 o de aproximadamente 14 a aproximadamente 16. El sistema HLB (véase Fiedler (2002) Encyclopedia of Excipients, 5ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag) asigna valores numéricos a los agentes tensioactivos, en donde las sustancias lipófilas reciben valores más bajos de HLB y las sustancias hidrófilas reciben valores más altos de HLB.

Ejemplos no limitantes de agentes tensioactivos no iónicos útiles en este documento incluyen:

- derivados del aceite de ricino polioxi-etileno tales como aceite de ricino PEG-35 (por ejemplo, Cremophor EL® de BASF o un producto equivalente), aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (por ejemplo, Cremophor RH® 40 o un producto equivalente) y aceite de ricino hidrogenado PEG-60 (por ejemplo, Cremophor RH® 60 o un producto equivalente);
- otros polioxi-etileno glicéridos como gliceril laurato PEG-32 (p. ej., Gelucire® 44/14 de Gattefosse o un producto equivalente) y gliceril palmitoestearato PEG-32 (p. ej., Gelucire® 50/13 o un producto equivalente) y Labrafil M1944 CS (glicéridos de oleoil macrogol 6 preparados mediante transesterificación de aceite de semilla de albaricoque con PEG 300);
- monoésteres de ácidos grasos de sorbitán, por ejemplo, monooleato de sorbitán (por ejemplo, Span® 80 o un producto equivalente), monoestearato de sorbitán (por ejemplo, Span® 60 o un producto equivalente), monopalmitato de sorbitán (por ejemplo, Span® 40 o un producto equivalente) y monolaurato de sorbitán (por ejemplo, Span® 20 o un producto equivalente);
- otros ésteres de ácidos grasos de sorbitán, por ejemplo, triestearato de sorbitán y trioleato de sorbitán;
- monoésteres de ácidos grasos de polioxi-etileno sorbitán (polisorbato) tales como monooleato de sorbitán PEG-20 (polisorbato 80, por ejemplo, Tween® 80 o un producto equivalente), monoestearato de sorbitán PEG-20 (polisorbato 60, por ejemplo, Tween® 60 o un producto equivalente), monopalmitato de sorbitán PEG-20 (polisorbato 40, por ejemplo, Tween® 40 o un producto equivalente) o monolaurato de sorbitán PEG-20 (polisorbato 20, por ejemplo, Tween® 20 o un producto equivalente);
- otros ésteres de ácidos grasos de polioxi-etileno sorbitán, por ejemplo, triestearato de polioxi-etileno (20) sorbitán (Tween 65), trioleato de polioxi-etileno (20) sorbitán (Tween 85);
- éster de ácido graso de polialquilenglicoles tal como, por ejemplo, ácido hidroxisteárico de PEG 660 (poliglicol éster de ácido 12-hidroxisteárico (70% en moles) con 30% en moles de etilenglicol);
- éteres polialcoxilados de alcoholes grasos tales como, por ejemplo, estearil éter de PEG (2) (Brij 72), cetilestearyl éter de macrogol 6 o cetilestearyl éter macrogol 25;
- Un compuesto de tocoferilo correspondiente a la siguiente estructura:



en donde Z es un grupo enlazador, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente uno de otro, hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y n es un número entero de 5 a 100, preferiblemente de 10 a 50. Normalmente, Z es el residuo de un ácido dibásico alifático tal como ácido glutárico, succínico o adípico. Preferiblemente, tanto R<sup>1</sup> como R<sup>2</sup> son hidrógeno. El compuesto de tocoferilo preferido es succinato de α-tocoferil polietilenglicol, que comúnmente se abrevia como vitamina E-TPGS. La vitamina E-TPGS es una forma soluble en agua de la vitamina E de origen natural, preparada mediante la esterificación del succinato de ácido d-alfa-tocoferilo con polietilenglicol 1000;

y mezclas de dos o más de los mismos.

En una realización, la dispersión sólida comprende uno o varios agentes tensioactivos seleccionados a partir del grupo que consiste en polioxietilén glicéridos (incluyendo derivados de aceite de ricino polioxietilénado), polisorbatos, TPGS y mezclas de los mismos. En una realización más particular, la matriz de la dispersión sólida comprende uno o varios vehículos poliméricos seleccionados a partir del grupo que consiste en aceite de ricino hidrogenado PEG-40, polisorbato 80, polisorbato 20 y TPGS.

Uno o varios agentes tensioactivos normalmente constituyen un total de aproximadamente 2% a aproximadamente 25%, por ejemplo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 20%, tal como entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% o entre aproximadamente 5% y aproximadamente 10%, en peso de la dispersión sólida.

Otros componentes opcionales de la dispersión sólida incluyen, sin limitación, uno o varios agentes lubricantes, deslizantes o reguladores de flujo. Un material de ese tipo, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal o sílice ahumada (por ejemplo, Aerosil), puede reducir la adhesión de la mezcla extruible con el tornillo y la pared de la extrusora y puede facilitar un paso suave del material extrudido a través del troquel. De forma ilustrativa, el dióxido de silicio coloidal puede constituir de cero a aproximadamente el 5%, por ejemplo, de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 2%, en peso de la dispersión sólida. La dispersión sólida también puede contener opcionalmente uno o varios agentes de carga (reellenos), disgregantes, codisolventes tales como ésteres de propilenglicol de ácidos grasos (por ejemplo, laurato de propilenglicol), plastificantes y/o estabilizadores como antioxidantes, estabilizadores de la luz, captadores de radicales libres o agentes antimicrobianos.

Una forma de dosificación de la invención puede consistir en o consistir esencialmente en una dispersión sólida como se ha descrito anteriormente. Sin embargo, en algunas realizaciones, una forma de dosificación contiene excipientes adicionales y requiere un procesamiento adicional de la dispersión sólida. Por ejemplo, la dispersión sólida se puede moler para formar un polvo e introducir en una cubierta capsular o moldear o comprimir para formar un comprimido, con excipientes adicionales que pueden usarse convencionalmente en tales formas de dosificación.

Por lo tanto, las formas de dosificación sólidas de la invención que se pueden administrar por vía oral incluyen, entre otras, cápsulas, grageas, gránulos, píldoras, polvos y comprimidos. Los excipientes comúnmente utilizados para formular tales formas de dosificación incluyen materiales de encapsulación o aditivos de formulación tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgregantes, emulsionantes, diluyentes, reellenos, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes y mezclas de los mismos. Muchos excipientes tienen dos o más funciones en una composición farmacéutica. La caracterización en este documento de un excipiente particular por tener una cierta función, por ejemplo, diluyente, disgregante, agente de unión, etc., no debe interpretarse como limitante de esa función. Se puede encontrar más información sobre los excipientes en trabajos de referencia convencionales, como Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3<sup>a</sup> ed. (Kibbe, ed. (2000), Washington: American Pharmaceutical Association).

Los diluyentes adecuados incluyen ilustrativamente, ya sea individualmente o en combinación, lactosa, incluyendo lactosa anhidra y lactosa monohidrato; lactitol; maltitol; manitol; sorbitol; xilitol; dextrosa y dextrosa monohidrato; fructosa; sacarosa y diluyentes a base de sacarosa, como azúcar comprimible, azúcar de repostería y esferas de azúcar; maltosa; inositol; sólidos de cereales hidrolizados; almidones (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, almidón de tapioca, etc.), componentes del almidón tales como amilosa y dextratos, y almidones modificados o procesados tales como almidón pregelatinizado; dextrinas; celulosas que incluyen celulosa en polvo, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, fuentes de grado alimentario de celulosa  $\alpha$  y amorfa y celulosa en polvo, y acetato de celulosa; sales de calcio que incluyen carbonato de calcio, fosfato de calcio tribásico, fosfato dicálcico (por ejemplo, fosfato de calcio dibásico dihidrato), sulfato de calcio monobásico monohidrato, sulfato de calcio y lactato de calcio granular trihidrato; carbonato de magnesio; óxido de magnesio; bentonita; caolín; cloruro de sodio; y similares. Tales diluyentes, si están presentes, normalmente constituyen un total de aproximadamente 1% a aproximadamente 95%, por ejemplo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 50% o de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, en peso de la composición. El diluyente o los diluyentes seleccionados muestran preferiblemente propiedades de flujo adecuadas y, cuando se desean comprimidos, compresibilidad.

La celulosa microcristalina y la celulosa microcristalina silicificada son diluyentes particularmente útiles, y se usan opcionalmente en combinación con un diluyente soluble en agua tal como manitol. Ilustrativamente, una relación en peso adecuada de celulosa microcristalina o celulosa microcristalina silicificada a manitol es de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:1, pero las relaciones fuera de este intervalo pueden ser útiles en circunstancias particulares.

Los disgregantes adecuados incluyen, individualmente o en combinación, almidones que incluyen almidón pregelatinizado y glicolato sódico de almidón; arcillas; silicato de magnesio y aluminio; disgregantes a base de celulosa tales como celulosa en polvo, celulosa microcristalina, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, carmelosa, carmelosa cálcica, carmelosa sódica y croscarmelosa sódica; alginatos; povidona; crospovidona; polacrilina de potasio; gomas como agar, guar, goma de algarrobo, karaya, pectina y gomas de tragacanto; dióxido de silicio coloidal; y similares. Uno o varios disgregantes, si están presentes, normalmente constituyen un total de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 30%, por ejemplo, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 20% o de aproximada-

mente 1% a aproximadamente 10%, en peso de la composición.

El glicolato de almidón sódico es un disgregante particularmente útil, y normalmente constituye un total de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, por ejemplo, de aproximadamente 2% a aproximadamente 15% o de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, en peso de la composición.

5 Los agentes aglutinantes o adhesivos son excipientes útiles, particularmente cuando la composición está en forma de un comprimido. Tales agentes aglutinantes y adhesivos deben impartir suficiente cohesión a la mezcla que se está comprimiendo para permitir operaciones de procesamiento normales, tales como calibrado, lubricación, compresión y empaquetamiento, pero aun así permitir que el comprimido se disgregue y la composición se absorba después de la ingestión. Los agentes aglutinantes y adhesivos adecuados incluyen, ya sea individualmente o en combinación, acacia; tragacanto glucosa; povidona; almidón incluyendo almidón pregelatinizado; gelatina; celulosas modificadas que incluyen metilcelulosa, carmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa y etilcelulosa; dextrinas que incluyen maltodextrina; zeína, ácido algínico y sales de ácido algínico, por ejemplo, alginato de sodio; silicato de magnesio y aluminio; bentonita; polietilenglicol (PEG); poli(óxido de etileno); goma guar; poli(ácidos sacáridos); polivinilpirrolidona (povidona o PVP), por ejemplo, povidona K-15, K-30 y K-29/32; poli(ácidos acrílicos) (carbómeros); polimetacrilatos; y similares. Uno o varios agentes aglutinantes y/o adhesivos, si están presentes, normalmente constituyen un total de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 25%, por ejemplo, de aproximadamente 1% a aproximadamente 15% o de aproximadamente 1,5% a aproximadamente 10%, en peso de la composición.

20 La povidona y la hidroxipropilcelulosa, ya sea individualmente o en combinación, son agentes aglutinantes particularmente útiles para las formulaciones de comprimidos y, si están presentes, constituyen normalmente de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 15%, por ejemplo, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% o de aproximadamente el 2% a aproximadamente el 8%, en peso de la composición.

Si se desea, se pueden añadir agentes humectantes a la formulación, además del componente agente tensioactivo de la dispersión sólida. Ejemplos no limitantes de agentes tensioactivos que pueden usarse como agentes humectantes incluyen, individualmente o en combinación, compuestos de amonio cuaternario, por ejemplo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio y cloruro de cetilpiridinio; sulfosuccinato de dioctilo sódico; polioxietileno alquilfenil éteres, por ejemplo, nonoxinol 9, nonoxinol 10 y octoxinol 9; poloxámeros (copolímeros de bloques de polioxietileno y polioxipropileno); glicéridos y aceites de polioxietileno y ácido graso, por ejemplo, monoglicéridos y diglicéridos polioxietilenados (8) y ácido caprílico/cáprico, aceite de ricino polioxietilenado (35) y aceite de ricino hidrogenado polioxietileno (40); polioxietileno alquil éteres, por ejemplo, ceteth-10, laureth-4, laureth-23, oleth-2, oleth-10, oleth-20, steareth-2, steareth-10, steareth-20, steareth-100 y éter cetosteárico polioxietilenado (20); ésteres de ácidos grasos y polioxietileno, por ejemplo, estearato polioxietilenado (20), estearato polioxietilenado (40) y estearato polioxietilenado (100); ésteres de sorbitán, por ejemplo, monolaurato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán y monoestearato de sorbitán; ésteres de polioxietileno sorbitán, por ejemplo, polisorbato 20 y polisorbato 80; ésteres de ácido graso de propilenglicol, por ejemplo, laurato de propilenglicol; lauril sulfato sódico; ácidos grasos y sales de los mismos, por ejemplo, ácido oleico, oleato de sodio y oleato de trietanolamina; ésteres de ácidos grasos de glicerilo, por ejemplo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo y palmitoestearato de glicerilo; succinato de  $\alpha$ -tocoferol polietilenglicol (1000) (TPGS); tiloxapol; y similares. Uno o varios agentes humectantes, si están presentes, normalmente constituyen un total de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 15%, por ejemplo, de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 10% o de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 7% en peso de la composición, excluyendo el agente tensioactivo presente en la dispersión sólida.

Los agentes tensioactivos no iónicos, más particularmente poloxámeros, son ejemplos de agentes humectantes que pueden ser útiles en este documento. Ilustrativamente, un poloxámero tal como Pluronic® F 127, si está presente, puede constituir de aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 10%, por ejemplo, de aproximadamente el 0,2% a aproximadamente el 7% o de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 5% en peso de la composición, excluyendo el agente tensioactivo presente en la dispersión sólida.

Los lubricantes reducen la fricción entre una mezcla para comprimidos y el equipo para elaborar comprimidos durante la compresión de las formulaciones de comprimidos. Los lubricantes adecuados incluyen, individualmente o en combinación, behenato de glicerilo; ácido esteárico y sus sales, incluyendo estearatos de magnesio, calcio y sodio; aceites vegetales hidrogenados; palmitoestearato de glicerilo; talco; ceras; benzoato de sodio; acetato de sodio; fumarato de sodio; estearil fumarato de sodio; PEG (por ejemplo, PEG 4000 y PEG 6000); poloxámeros; poli(alcohol vinílico); oleato de sodio; laurilsulfato sódico; laurilsulfato de magnesio; y similares. Uno o varios lubricantes, si están presentes, normalmente constituyen un total de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10%, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 5% o de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 2%, en peso de la composición. El estearil fumarato de sodio es un lubricante particularmente útil.

Los agentes antiadherentes reducen la adherencia de una formulación de comprimido a las superficies del equipo. Los antiadherentes adecuados incluyen, individualmente o en combinación, talco, dióxido de silicio coloidal, almidón, DL-leucina, laurilsulfato de sodio y estearatos metálicos. Uno o varios antiadherentes, si están presentes, constituyen normalmente un total de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10%, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 7% o de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5%, en peso de la composición. El

dióxido de silicio coloidal es un antiadherente particularmente útil.

Los agentes deslizantes mejoran las propiedades de flujo y reducen la estática en una mezcla para elaborar comprimidos. Los agentes deslizantes adecuados incluyen, individualmente o en combinación, dióxido de silicio coloidal, almidón, celulosa en polvo, laurilsulfato de sodio, trisilicato de magnesio y estearatos metálicos. Uno o varios agentes deslizantes, si están presentes, normalmente constituyen un total de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10%, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 7% o de aproximadamente 0,2% a aproximadamente 5% en peso de la composición, excluyendo el agente deslizante presente en la dispersión sólida. El dióxido de silicio coloidal es un deslizante particularmente útil.

Otros excipientes tales como agentes tamponantes, estabilizantes, antioxidantes, antimicrobianos, colorantes, saborizantes y edulcorantes son conocidos en la técnica farmacéutica y se pueden usar en composiciones de la presente invención. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden comprender un núcleo que está recubierto, por ejemplo, con una película no funcional o un recubrimiento modificador de la liberación o entérico. Las cápsulas pueden tener cubiertas duras o blandas que comprenden, por ejemplo, gelatina (en forma de cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina elástica blanda), almidón, carragenano y/o HPMC, opcionalmente junto con uno o varios agentes plastificantes.

### E. Método de preparación

Un procedimiento con disolvente para preparar una dispersión sólida como se ha descrito anteriormente, comprende disolver el API, el vehículo polimérico y el agente tensioactivo en un disolvente adecuado; y eliminar el disolvente para proporcionar la dispersión sólida. Opcionalmente, cuando el API está en forma de base libre (compuesto original) y se desea proporcionar una dispersión sólida del fármaco, al menos en parte, en forma de una sal de adición de ácido, se añade un ácido antes de retirar el disolvente para efectuar la conversión del API a la sal correspondiente. Por ejemplo, uno o varios ácidos seleccionados a partir del grupo que consiste en ácidos acético, adípico, algínico, ascórbico, carbónico, cítrico, aspártico, benzoico, bencenosulfónico, sulfúrico, butírico, canfórico, canforsulfónico, glucónico, etanodisulfónico, fórmico, fumárico, glicerosulfónico, glutámico, heptanoico, hexanoico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, 1-hidroxi-2-naftoico, láctico, lactobiónico, málico, maleico, malónico, mesitilensulfónico, metanosulfónico, naftalensulfónico, nicotínico, oxálico, pamoico, pectínico, fosfórico, pícrico, propiónico, succínico, sulfúrico, tartárico, tiocianico, tioroacético, trifluoroacético, para-toluensulfónico y undecanoico se pueden añadir antes de la eliminación del disolvente, dando como resultado la formación al menos parcial de la correspondiente sal de adición de ácido del API. Uno o varios ácidos de ese tipo se pueden añadir en cualquier cantidad adecuada, por ejemplo, de 0 a aproximadamente 10 equivalentes molares por equivalente molar del compuesto de Fórmula I.

Alternativamente, cuando el API está en forma de sal y se desea proporcionar una dispersión sólida del fármaco en forma de base libre (compuesto original), se añade una base antes de la eliminación del disolvente para efectuar la conversión del API a su base libre correspondiente. El subproducto salino de esa conversión puede permanecer en el producto o se extrae opcionalmente antes de la eliminación del disolvente.

En la etapa de disolución, los diversos componentes se pueden añadir en cualquier orden. Por ejemplo, cada ingrediente puede añadirse al disolvente por separado y luego disolverse en él. Alternativamente, el vehículo polimérico y/o el agente tensioactivo se pueden mezclar previamente con el API, y la mezcla resultante se añade luego al disolvente. En algunas realizaciones, el vehículo polimérico y el API pueden disolverse en el disolvente antes de añadir el agente tensioactivo. El vehículo polimérico y el API se pueden mezclar previamente antes de la adición del disolvente.

En principio, se puede usar cualquier disolvente siempre que sea efectivo para disolver el ingrediente activo, el vehículo polimérico y el agente tensioactivo. Ejemplos no limitantes de disolventes que pueden ser útiles incluyen metanol, etanol, acetona, tetrahidrofurano (THF), diclorometano y mezclas de los mismos. Opcionalmente se puede incluir un codisolvente. Los sistemas de disolventes dobles que se han encontrado particularmente útiles incluyen diclorometano/metanol, por ejemplo, 95 partes de diclorometano por 5 partes de metanol, y THF/agua, por ejemplo, 90 partes de THF por 10 partes de agua.

La eliminación del disolvente se puede lograr usando calor, vacío o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones puede ser adecuado un calentamiento a una temperatura entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 90°C, tal como de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C, por ejemplo, de aproximadamente 55°C a aproximadamente 75°C. En algunas realizaciones, la eliminación del disolvente se puede lograr usando una combinación de calor y vacío. En algunas realizaciones, el disolvente puede eliminarse calentando a una temperatura entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 90°C, tal como de aproximadamente 50°C a aproximadamente 80°C, por ejemplo, de aproximadamente 55°C a aproximadamente 75°C, mientras que la composición se somete simultáneamente a vacío. Se puede usar un gradiente de vacío. Por ejemplo, el vacío puede incrementarse durante la evaporación del disolvente, por ejemplo, en un evaporador rotatorio, comenzando convenientemente a presión ambiente y aumentando lentamente el vacío durante un período prolongado. En algunas realizaciones, la presión puede disminuir desde la presión ambiente hasta aproximadamente 100 mm Hg durante un período suficiente para evaporar el disolvente, que puede ser, por ejemplo, entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 5 horas. En algunas realizaciones, la presión puede disminuir desde la presión ambiente hasta aproximadamente 200 mm Hg

5 durante un periodo suficiente para evaporar el disolvente que puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente 1 hora a aproximadamente 5 horas, tal como entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 3 horas. La duración necesaria para eliminar adecuadamente el disolvente depende, en parte, de la volatilidad del disolvente en el cual pueden eliminarse más rápidamente los disolventes volátiles, por ejemplo, el metanol. Después de eliminar el disolvente, el producto resultante se enfría (si es necesario) a temperatura ambiente. Los métodos ilustrativos de eliminación de disolventes incluyen, sin limitación, evaporación rotatoria y secado por pulverización.

En algunas realizaciones, la composición puede someterse a un método de evaporación de disolvente adicional, por ejemplo, mediante un secado en horno a una temperatura superior a aproximadamente 40°C, tal como entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 80°C, durante un tiempo suficiente para proporcionar una dispersión sólida.

10 La evaporación del disolvente de acuerdo con la presente invención produce una composición farmacéutica en la que el ingrediente farmacéutico activo es "esencialmente no cristalino", lo que significa que no más de aproximadamente el 5%, por ejemplo, no más de aproximadamente el 2% o no más de aproximadamente el 1% de cristalinidad, se observa mediante análisis de difracción de rayos X. En una realización particular, no se observa cristalinidad detectable ni por uno ni ambos análisis de difracción de rayos X o microscopía de polarización.

## 15 F. Formas y régimen de dosificación

Las expresiones "administrable por vía oral", "administración oral" y "administrado por vía oral" en el presente documento, se refieren a la administración a un sujeto *per os* (p.o.), es decir, una administración en la que la composición se ingiere inmediatamente, por ejemplo, con la ayuda de un volumen adecuado de agua u otro líquido potable. La "administración oral" se distingue en este documento de la administración intraoral, por ejemplo, la administración sublingual o bucal o la administración tópica a tejidos intraorales, como los tejidos periodontales, porque no implica una ingestión inmediata de la composición.

25 La forma del ingrediente activo (p. ej., el compuesto original o la sal), el (los) vehículo(s) polimérico(s), el (los) agente(s) agente(s) tensioactivo(s) y otros ingredientes opcionales, se deben seleccionar y se deben usar cantidades relativas de estos componentes, para proporcionar una dispersión sólida o una forma de dosificación que tenga una bioabsorción aceptable cuando se administra por vía oral. Una bioabsorción de este tipo se puede evidenciar, por ejemplo, por el perfil farmacocinético (PK) de la dispersión sólida o la forma de dosificación, más particularmente por la  $C_{m\acute{a}x}$  o AUC, por ejemplo,  $AUC_{0-24}$  o  $AUC_{0-\infty}$  en una dosis particular o en un intervalo de dosis. Ilustrativamente, la biodisponibilidad se puede expresar como un porcentaje, por ejemplo, usando el parámetro F, que calcula la AUC para la administración oral de una composición de una prueba como un porcentaje de AUC para una administración intravenosa (i.v.) del fármaco en un disolvente adecuado, teniendo en cuenta cualquier diferencia entre las dosis oral e i.v.

35 La biodisponibilidad se puede determinar mediante estudios PK en seres humanos o en cualquier especie modelo adecuada. Para los fines presentes, un modelo de perro es generalmente adecuado. En diversas realizaciones ilustrativas, las composiciones de la invención muestran una biodisponibilidad oral de al menos aproximadamente el 15%, al menos aproximadamente el 20%, al menos aproximadamente el 25% o al menos aproximadamente el 30%, hasta o más de aproximadamente el 50%, en un modelo de perro, cuando se administran como una dosis única de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 10 mg/kg a animales en ayunas o sin ayunar.

40 Las composiciones incluidas en el presente documento, que incluyen composiciones descritas en general o con especificidad en el presente documento, son útiles para administrar por vía oral a un sujeto un fármaco que es un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Por consiguiente, un método descrito en este documento para administrar un fármaco de ese tipo a un sujeto, comprende administrar oralmente una composición como se ha descrito anteriormente.

45 El sujeto puede ser humano o no humano (por ejemplo, un animal doméstico, de zoológico, un animal de trabajo o de compañía o un animal de laboratorio utilizado como modelo), pero en una realización importante, el sujeto es un paciente humano que requiere el fármaco, por ejemplo, para tratar una enfermedad caracterizada por una disfunción apoptótica y/o una expresión en exceso de una proteína de la familia Bcl-2 antiapoptótica. Un sujeto humano puede ser masculino o femenino y tener cualquier edad. El paciente es normalmente un adulto, pero un método descrito en este documento puede ser útil para tratar un cáncer infantil como la leucemia, por ejemplo, la leucemia linfocítica aguda, en un paciente pediátrico.

50 La composición se administra normalmente en una cantidad que proporciona una dosis diaria terapéuticamente eficaz del fármaco. La expresión "dosis diaria" en este documento significa la cantidad de fármaco administrado por día, independientemente de la frecuencia de la administración. Por ejemplo, si el sujeto recibe una dosis unitaria de 150 mg dos veces al día, la dosis diaria es de 300 mg. Se entenderá que el uso de la expresión "dosis diaria" no implica que la cantidad de dosificación especificada se administre necesariamente una vez al día. Sin embargo, en una realización particular, la frecuencia de la dosificación es una vez al día (q.d.), y la dosis diaria y la dosis unitaria son iguales en esta realización.

Lo que constituye una dosis terapéuticamente eficaz depende del compuesto particular, del sujeto (incluyendo la especie y el peso corporal del sujeto), de la enfermedad (por ejemplo, el tipo particular de cáncer) que se va a tratar,

del estadio y/o la gravedad de la enfermedad, de la tolerancia del sujeto individual frente al compuesto, tanto si el compuesto se administra como monoterapia o en combinación con uno o varios otros fármacos, por ejemplo, otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer y otros factores. Por lo tanto, la dosis diaria puede variar dentro de amplios márgenes, por ejemplo, de aproximadamente 10 a aproximadamente 1.000 mg. Dosis diarias mayores o menores pueden ser apropiadas en situaciones específicas. Se entenderá que la indicación en el presente documento de una dosis "terapéuticamente eficaz" en el presente documento no requiere necesariamente que el fármaco sea terapéuticamente eficaz si solo se administra una única dosis de este tipo; por lo general, la eficacia terapéutica depende normalmente de la composición que se administre repetidamente de acuerdo con un régimen que implica una frecuencia y duración apropiadas de la administración. Se prefiere encarecidamente que, si bien la dosis diaria seleccionada es suficiente para proporcionar un beneficio en términos de tratamiento del cáncer, no debería ser suficiente para provocar un efecto secundario adverso en un grado inaceptable o intolerable. El médico con experiencia ordinaria puede seleccionar una dosis terapéuticamente eficaz adecuada sin una experimentación excesiva, basándose en la descripción de este documento y en la técnica citada en el presente documento, teniendo en cuenta factores tales como los mencionados anteriormente. El médico, por ejemplo, puede comenzar con un paciente con cáncer en un curso de terapia con una dosis diaria relativamente baja y calibrar la dosis al alza durante un período de días o semanas, para reducir el riesgo de efectos secundarios adversos.

Ilustrativamente, las dosis adecuadas de un compuesto de Fórmula I son generalmente de aproximadamente 25 a aproximadamente 1.000 mg/día, más normalmente de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg/día o de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 mg/día, por ejemplo, aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450 o aproximadamente 500 mg/día, administradas en un intervalo de dosificación promedio de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 7 días, por ejemplo, de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 3 días o de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 2 días. En la mayoría de los casos, un régimen de administración de una vez al día (q.d.) es adecuado.

Un "intervalo de dosificación promedio" en este documento se define como un periodo de tiempo, por ejemplo, un día o una semana, dividido por el número de dosis unitarias administradas durante ese periodo de tiempo. Por ejemplo, cuando se administra un fármaco tres veces al día, aproximadamente a las 8 am, aproximadamente al mediodía y aproximadamente a las 6 pm, el intervalo de dosificación promedio es de 8 horas (un intervalo de tiempo de 24 horas dividido por 3). Si el fármaco se formula como una forma de dosificación discreta, como un comprimido o una cápsula, una pluralidad (por ejemplo, de 2 a aproximadamente 10) de formas de dosificación administradas al mismo tiempo, se considera una dosis unitaria con el fin de definir el intervalo de dosificación promedio.

Cuando la composición está en forma de una cápsula, se puede tragar desde una a una pequeña cantidad de cápsulas enteras, normalmente con la ayuda de agua u otro líquido tragable para ayudar al proceso de deglución. Los materiales adecuados para recubrir una cápsula incluyen, sin limitación, gelatina (en forma de cápsulas de gelatina dura o cápsulas de gelatina elástica blanda), almidón, carragenano y HPMC.

La administración puede ser con o sin alimentos, es decir, en un estado de no ayuno o de ayuno. Generalmente se prefiere administrar las presentes composiciones a un paciente que no está en ayunas.

### G. Monoterapias y terapias combinadas.

Las composiciones de la invención son adecuadas para uso en una monoterapia o en una terapia de combinación, por ejemplo, con otros agentes quimioterapéuticos o con radiación ionizante. Una ventaja particular de la presente invención es que permite una administración oral una vez al día, un régimen que es conveniente para un paciente que está en tratamiento con otros fármacos administrados por vía oral en un régimen de una vez al día. La administración oral la lleva a cabo fácilmente el propio paciente o un cuidador en la casa del paciente; también es una ruta de administración conveniente para pacientes hospitalizados o en un entorno de atención residencial.

Las terapias de combinación incluyen ilustrativamente la administración de una composición de la presente invención concomitantemente con uno o varios entre bortezomib, carboplatino, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbacina, dexametasona, docetaxel, doxorubicina, etopósido, fludarabina, irinotecán, paclitaxel, rapamicina, rituximab, vincristina y similares, por ejemplo, con una politerapia como CHOP (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona), RCVP (rituximab + ciclofosfamida + vincristina + prednisona), R-CHOP (rituximab + CHOP) o DA-EPOCH-R (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y rituximab con dosis ajustada).

Una composición de la invención se puede administrar en una terapia de combinación con uno o varios agentes terapéuticos que incluyen, pero no se limitan a, agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimicóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de la aurora cinasa y otros agentes inductores de la apoptosis (por ejemplo, inhibidores de Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de una vía del receptor de la muerte, inhibidores de la cinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (bi-specific T-cell engager), conjugados anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK), inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), proteínas de unión al dominio variable doble (DVDs), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (ErbB2 o HER/2neu), inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC),

- terapias hormonales, agentes inmunológicos, inhibidores de las proteínas de la apoptosis (IAPs), antibióticos intercalantes, inhibidores de cinasa, inhibidores de cinesina, inhibidores de JAK2, inhibidores de diana de mamíferos de la rapamicina (mTOR), microARNs, inhibidores de la cinasa regulada por señales extracelulares activadas por mitógenos (MEK), proteínas de unión multivalentes, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), inhibidores de la poli-ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de la cinasa tipo polo (Plk), inhibidores de la fosfoinositida-3 cinasa (PI3K), inhibidores del proteasoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores del receptor de tirosina cinasa, retinoides, deltoides, alcaloides vegetales, pequeños ácidos ribonucleicos inhibidores (ARNip), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la ubiquitina ligasa, y similares.
- 5 Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen linfocitos T para atacar a células cancerosas uniéndose al mismo tiempo a las dos células. El linfocito T ataca después a la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen, pero no se limitan a, adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin pretender imponer ninguna teoría, uno de los mecanismos por los cuales los linfocitos T provocan la apoptosis de la célula cancerosa diana es mediante una exocitosis de los componentes de gránulos citolíticos, que incluyen la perforina y la granzima B. En este sentido, se ha mostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de la apoptosis tanto por perforina como por granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría aumentar los efectos citotóxicos provocados por los linfocitos T cuando se dirigen a las células cancerosas (Sutton et al. (1997) *J. Immunol.* 158:5783-5790).
- 10 Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógeno o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no inhiben la actividad celular, sino más bien imparten mayor estabilidad y/o aumento de la potencia celular. Los ejemplos de modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH<sub>3</sub>, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietil-ribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. El ARNip puede tener diferentes longitudes (p. ej., 10-200 pb) y estructuras (p. ej., horquillas, hebras sencillas/dobles, engrosamientos, muescas/huecos, emparejamientos erróneos) y se procesan en las células para proporcionar un silenciamiento génico activo. Un ARNip de doble hebra (ARNdh) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (protuberantes). La protuberancia de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la hebra efectora y/o la antisentido, así como estar presente en los extremos 5' y/o 3' terminales de una hebra dada. Por ejemplo, se ha mostrado que los ARNip dirigidos a Mcl-1 mejoran la actividad de ABT-263 o ABT-737 en múltiples líneas de células tumorales (Tse et al. (2008) *Cancer Res.* 68:3421-3428 y sus referencias).
- 15 Las proteínas de unión multivalente son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalente se modifican genéticamente para tener tres o más sitios de unión a antígeno y generalmente no son anticuerpos de origen natural. La expresión "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable doble (DVD) son proteínas de unión tetravalente o multivalente que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Tales DVDs pueden ser mono-específicas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multi-específicas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión de DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera, se conocen como Ig de DVD. Cada mitad de una Ig de DVD comprende un polipéptido de DVD de cadena pesada, un polipéptido de DVD de cadena ligera y dos sitios de unión a antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDRs que participan en la unión al antígeno por cada sitio de unión a antígeno.
- 20 Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apazicuona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocina, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, dacarbazina, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-óxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, treosulfano, trofosfamida y similares.
- 25 Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores de la tirosina cinasa del receptor específico de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento insulínico-2 (IGFR-2), inhibidores de la metaloproteínasa de matriz 2 (MMP-2), inhibidores de la metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento obtenido a partir de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.
- 30 Los antimetabolitos incluyen Alimta® (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, Xeloda® (capecitabina), carmofur, Leustat® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazolo-4-carboxamida), encitabina, etenilicidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o combinado con leucovorina, Gemzar® (gemcitabina), hidroxurea, Alkeran® (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, S-1, triapina, trimetrexato, TS-1, tiazofurina, tegafur, vidarabina, UFT y similares.
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60

Los agentes antivirales incluyen ritonavir, hidroxicloroquina y similares.

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

- 5 Los inhibidores de la proteína Bcl-2 distintos de los compuestos de Fórmula I, incluyen AT-101 ((-)-gospipol), Genasense<sup>®</sup> oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2 (G3139 u oblimersen), IPI-194, IPI-565, (ABT-737), (ABT-263), GX-070 (obatoclox) y similares.

Los inhibidores de la cinasa Bcr-Abl incluyen dasatinib (BMS-354825), Gleevec<sup>®</sup> (imatinib) y similares.

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

- 10 Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, Arcoxia<sup>®</sup> (etoricoxib), Bextra<sup>®</sup> (valdecoxib), BMS347070, Celebrex<sup>®</sup> (celecoxib), COX-189 (luniracoxib), CT-3, Deramaxx<sup>®</sup> (deracoxib), JTE-522, 4-metil-2-(3,4-dimetilfenil)-1-(4-sulfamoilfenil-1H-pirrol), MK-663 (etoricoxib), NS-398, parecoxib, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, Vioxx<sup>®</sup> (rofecoxib) y similares.

- 15 Los inhibidores de EGFR incluyen ABX-EGF, inmunoliposomas anti-EGFR, vacuna de EGF, EMD-7200, Erbitux<sup>®</sup> (cetuximab), HR3, anticuerpos IgA, Iressa<sup>®</sup> (gefitinib), Tarceva<sup>®</sup> (erlotinib u OSI-774), TP-38, proteína de fusión de EGFR, Tykerb<sup>®</sup> (lapatinib) y similares.

- 20 Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724714, CI-1033 (canertinib), Herceptin<sup>®</sup> (trastuzumab), Tykerb<sup>®</sup> (lapatinib), Omnitarg<sup>®</sup> (2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafamib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna de HER2), APC-8024 (vacuna de HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER2/neu, B7.her2lgG3, anticuerpos trifuncionales biespecíficos para AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.

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

- 25 Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG, CF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, Mycograb<sup>®</sup> (anticuerpo recombinante humano contra HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.

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

Los productos conjugados de fármacos y anticuerpos incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19A, SGN-35, SGN-75 y similares

- 30 Los activadores de la vía del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a receptores TRAIL o de muerte (p. ej., DR4 y DR5), tales como apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762, trastuzumab y similares.

Los inhibidores de quinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.

- 35 Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019, INCB018424 y similares.

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

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

- 40 Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos incluyen Amigesic<sup>®</sup> (salsalato), Dolobid<sup>®</sup> (diflunisal), Motrin<sup>®</sup> (ibuprofeno), Orudis<sup>®</sup> (cetoprofeno), Relafen<sup>®</sup> (nabumetona), Feldene<sup>®</sup> (piroxicam), crema de ibuprofeno, Aleve<sup>®</sup> y Naprosyn<sup>®</sup> (naproxeno), Voltaren<sup>®</sup> (diclofenaco), Indocin<sup>®</sup> (indometacina), Clinoril<sup>®</sup> (sulindaco), Tolectin<sup>®</sup> (tolmetina), Lodine<sup>®</sup> (etodolaco), Toradol<sup>®</sup> (cetorolaco), Daypro<sup>®</sup> (oxaprozina) y similares.

Los inhibidores de PDGFR incluyen CP-673451, CP-868596 y similares.

- 45 Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, Eloxatin<sup>®</sup> (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino, Paraplatin<sup>®</sup> (carboplatino), picoplatino, satraplatino y similares.

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

Los inhibidores de fosfoinositido-3-cinasa incluyen wortmanina, LY294002, X-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765 y similares.

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

Los inhibidores de VEGFR incluyen Avastin® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, Angiozyme® (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO) y Chiron (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547632, IM-862, Macugen® (pegaptanib), Nexavar® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787 o ZK-222584), Sutent® (sunitinib o SU-11248), VEGF trap, Zactima® (vandetanib o ZD-6474) y similares.

Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, Adriamycin® (doxorubicina), Blenoxane® (bleomicina), daunorrubicina, Caelyx® o Myocet® (doxorubicina liposomal), elsamitruцина, epirrubicina, glarubicina, idarrubicina, mitomicina C, nemorrubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalámero, estreptozocina, Valstar® (valrubicina), zinostatina y similares.

Los inhibidores de topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamptotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, Camptosar® (clorhidrato de irinotecán), camptotecina, Cardioxane® (dexrazoxano), diflomotecán, edotecarina, Ellence® o Pharmorubicin® (epirrubicina), etopósido, exatecano, 10-hidroxicamptotecina, gimitecán, lurtotecano, mitoxantrona, oratecina, pirarubicina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecano y similares.

Los anticuerpos incluyen Avastin® (bevacizumab), anticuerpos específicos de CD40, chTNT-1/B, denosumab, Eribix® (cetuximab), Humax-CD4® (zanolimumab), anticuerpos específicos de IGF1R, lintuzumab, Panorex® (edrecolomab), Rencarex® (WX G250), Rituxan® (rituximab), ticilimumab, trastuzimab, anticuerpos de CD20 tipos I y II y similares.

Las terapias hormonales incluyen Arimidex® (anastrozole), Aromasin® (exemestano), arzoxifeno, Casodex® (bicalutamida), Cetrotide® (cetorelix), degarelix, deslorelina, Desopan® (trilostano), dexametasona, Drogenil® (flutamida), Evista® (raloxifeno), Afema® (fadrozol), Fareston® (toremifeno), Faslodex® (fulvestrant), Femara® (letrozol), formestano, glucocorticoides, Hecitorol® (doxercalciferol), Renagel® (sevelamer carbonato), lasofoxifeno, acetato de leuprolida, Megace® (megestrol), Mifeprex® (mifepristona), Nilandron® (nilutamida), Nolvadex® que incluye tamoxifeno (tratado de tamoxifeno), Plenaxis® (abarelix), prednisona, Propecia® (finasterida), rilostano, Suprefact® (buserelina), Trelstar® (triptorelina) que incluye hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), Vantas® que incluye histrelinina (implante de histrelinina), Modrastane® (trilostano), Zoladex® (goserelina) y similares.

Los deltoides y retinoides incluyen seocalcitol (EB1089, CB1093), lexacalcitrol (KH1060), fenretinida, Panretin® (aliretinoína), Atragen® (tretinoína liposomal), Targretin® (bexaroteno), LGD-1550 y similares.

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

Los alcaloides vegetales incluyen vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

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

Los ejemplos de productos inmunológicos incluyen interferones y otros agentes que aumentan la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-la, Ac-timmune® (Interferón gamma-lb) o interferón gamma-nl, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen Alfaferone® (IFN-α), BAM-002 (glutatión oxidado), Beromun® (tasonermina), BwzzE® (tositumomab), CAM-PATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos), dacarbazina, denileucina, epratuzumab, Grano-cite® (lenograstim), lentinano, interferón alfa leucocitario, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, Mylotarg® (gemtuzumab ozogamicina), Neupogen® (filgrastim), OncoVAC-CL, Ovarex® (oregovomab), pentumomab (Y-muHMFG1), Provenge® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofirán, teceleucina, Theracys® (Bacilo de Calmette-Guerin), ubenimex, Virulizin® (agente inmunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama o SSM), WF-10 (tetraclorodecaóxido o TCDO), Proleukin® (aldesleucina), Zadaxin® (timalfasina), Zenapax® (daclizumab), Zwvalin® (ibritumomab tiuxetán 90Y) y similares.

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

Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (citosina arabinósido, ara C o arabinósido C), doxifludina, Fludara® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, Gemzar® (gemcitabina), Tomudex® (ratitrexed), triacetiluridina, Troxatyl® (troxacitabina) y similares.

Los análogos de purina incluyen Lanvis® (tioguanina) y Purinethol® (mercaptapurina) y similares.

Los agentes antimetabólicos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, Taxotere® (docetaxel), larotaxel (PNU100940,

RPR-109881 o XRP-9881), patupilona, vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.

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

5 Las composiciones de esta invención también se pueden usar como radiosensibilizadores que aumentan la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen, pero no se limitan a, radioterapia de haz externo (XBRT), teleterapia, braquiterapia, radioterapia de fuente sellada, radioterapia de fuente no sellada y similares.

Adicional o alternativamente, una composición de la presente invención se puede administrar en una terapia combinada con uno o varios agentes antitumorales o quimioterapéuticos seleccionados a partir de Abraxane<sup>®</sup> (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de la farnesil transferasa), Advexin<sup>®</sup> (vacuna Ad5CMV-p53 o contusugene ladenovec), Altacor<sup>®</sup> o Mevacor<sup>®</sup> (lovastatina), Ampligen<sup>®</sup> (poli(I)-poli(C12U), un ARN sintético), Aptosyn<sup>®</sup> (exisulind), Aredia<sup>®</sup> (ácido pamidrónico), arglabina, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), Avage<sup>®</sup> (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combretastatina), BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), Canvaxin<sup>®</sup> (vacuna contra el melanoma), CeaVac<sup>®</sup> (vacuna contra el cáncer), Celeuk<sup>®</sup> (celmoleucina), Ceplene<sup>®</sup> que incluye histamina (diclorhidrato de histamina), Cervarix<sup>®</sup> (vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) adsorbido por adyuvante AS04), CHOP (Cytosar<sup>®</sup> (ciclofosfamida) + Adriamycin<sup>®</sup> (doxorubicina) + Oncovin<sup>®</sup> (vincristina) + prednisona), combretastatina A4P, Cypat<sup>®</sup> (ciproterona), DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina diftérica fusionados a través de un enlazador His-Ala con el factor de crecimiento epidérmico humano), dacarbazina, dactinomomicina, Dimericine<sup>®</sup> (loción de liposoma T4N5), ácido 5,6-dimetilxantenona-4-acético (DMXAA), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), eniluracilo (etiniluracilo), Evizon<sup>®</sup> que incluye escualamina (lactato de escualamina), enzastaurina, EPO-906 (epotilona B), Gardasil<sup>®</sup> (vacuna recombinante cuadrivalente para el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18)), Gastrimmune<sup>®</sup>, Genasense<sup>®</sup> (oblimersen), GMK (vacuna conjugada de gangliósidos), GVAX<sup>®</sup> (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), exotoxina de IL-13-pseudomonas, interferón- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ , Junovan<sup>®</sup> y Mepact<sup>®</sup> (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), Neovastat<sup>®</sup> (AE-941), Neutrexin<sup>®</sup> (glucuronato de trimetrexato), Nipent<sup>®</sup> (pentostatina), Onconase<sup>®</sup> (ranpirinasa, una enzima ribonucleasa), Oncophage<sup>®</sup> (vitespen, tratamiento de vacuna contra el melanoma), OncoVAX<sup>®</sup> (vacuna de IL-2), Orathecin<sup>®</sup> (rubitecán), Osidem<sup>®</sup> (fármaco celular basado en anticuerpos), Ovarex<sup>®</sup> MAb (anticuerpo monoclonal murino), nanopartícula estabilizada con albúmina de paclitaxel, paclitaxel, Pandimex<sup>®</sup> (saponinas de aglicona procedentes del ginseng que comprenden 20(S)-protopanaxadiol (aPPD) y 20(S)-protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, Panvac<sup>®</sup>-VF (vacuna contra el cáncer en fase de investigación), pegaspargasa, peginterferón alfa (PEG interferón A), fenoxodiol, procarbazina, rebimastat, Removab<sup>®</sup> (catumaxomab), Revlimid<sup>®</sup> (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), Somatuline<sup>®</sup> LA (lanreotida), Soriatane<sup>®</sup> (acitretina), estaurosporina (estauesporas de Streptomyces), talabostat (PT100), Targretin<sup>®</sup> (bexaroteno), Taxoprexin<sup>®</sup> (ácido docosahexaenoico (DHA) + paclitaxel), Telcyta<sup>®</sup> (canfosfamida, TLK-286), Temodar<sup>®</sup> (temozolomida), tesmilifeno, tetrandrina, talidomida, Theratope<sup>®</sup> (vacuna STn-KLH), Thymitaq<sup>®</sup> (diclorhidrato de nolatrexed), TNFerade<sup>®</sup> (adenovector: vehículo de ADN que contiene el gen para el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ), Tracleer<sup>®</sup> o Zavesca<sup>®</sup> (bosentán), TransMID-107R<sup>®</sup> (KSB-311, toxinas diftéricas), tretinoína (retina-A), Trisenox<sup>®</sup> (tríoxido de arsénico), Ukrain<sup>®</sup> (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), Virulizin<sup>®</sup>, Vitaxin<sup>®</sup> (anticuerpo anti- $\alpha\text{v}\beta 3$ ), Xcytrin<sup>®</sup> (motexafin gadolinio), Xinlay<sup>®</sup> (atrasentán), Xyotax<sup>®</sup> (paclitaxel poliglumex), Yondelis<sup>®</sup> (trabectedina), ZD-6126 (N-acetilcolchicol-O-fosfato), Zinecard<sup>®</sup> (dexrazoxano), ácido zoledrónico, zorrubicina y similares.

En una realización, una composición de la invención se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo requiere para tratar una enfermedad durante la cual se expresa en exceso una o varias entre la proteína Bcl-2 antiapoptótica, la proteína Bcl-X<sub>L</sub> antiapoptótica y la proteína Bcl-w antiapoptótica.

45 En otra realización, una composición de la invención se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo requiere para tratar una enfermedad por crecimiento celular anormal y/o apoptosis mal regulada.

Los ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a, cáncer, mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y/o duodenal), leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y/o conducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mielóide crónica, linfoma linfocítico, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en los linfocitos T o B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de pulmón no de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y/o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma de no Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma o una combinación de los mismos.

En una realización más particular, una composición de la invención se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo requiere para tratar cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en los linfocitos T o B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón no de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo.

De acuerdo con cualquiera de estas realizaciones, la composición se administra como una monoterapia o en una terapia de combinación con uno o varios agentes terapéuticos adicionales.

Por ejemplo, un método para tratar el mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer de páncreas, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer de recto, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y/o duodenal), leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroideas, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y/o conducto biliar), tumor primario o secundario del sistema nervioso central, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mielóide crónica, linfoma linfocítico, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en los linfocitos T o B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de pulmón no de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y/o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasias del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma de no Hodgkin, tumores del eje espinal, glioma del tronco encefálico, adenoma hipofisario, cáncer adrenocortical, cáncer de vesícula biliar, cáncer de bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma, o una combinación de los mismos en un sujeto, que comprende administrar al sujeto cantidades terapéuticamente eficaces de (a) una composición de la invención y (b) uno o varios entre etopósido, vincristina, CHOP, rituximab, rapamicina, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R o bortezomib.

En realizaciones particulares, una composición de la invención se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo requiere en una terapia de combinación con etopósido, vincristina, CHOP, rituximab, rapamicina, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R o bortezomib en una cantidad terapéuticamente eficaz, para el tratamiento de una neoplasia linfóide tal como el linfoma de linfocitos B o el linfoma de no Hodgkin.

En otras realizaciones particulares, una composición de la invención se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo requiere en una monoterapia o una terapia de combinación con etopósido, vincristina, CHOP, rituximab, rapamicina, R-CHOP, RCVP, DA-EPOCH-R o bortezomib en una cantidad terapéuticamente eficaz, para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica o la leucemia linfocítica aguda.

También se describe en este documento un método para mantener en el torrente sanguíneo de un paciente humano con cáncer, una concentración plasmática terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I y/o uno o varios metabolitos del mismo, que comprende administrar al sujeto una dispersión sólida del compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en forma esencialmente no cristalina, en una matriz que comprende un vehículo polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable y un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, en una cantidad de dosificación equivalente al compuesto original de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg por día, y un intervalo de dosificación promedio de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 7 días.

Lo que constituye una concentración plasmática terapéuticamente eficaz depende, entre otras cosas, del compuesto particular de Fórmula I, del cáncer particular presente en el paciente, del estadio, de la gravedad y de la agresividad del cáncer, y del resultado buscado (por ejemplo, estabilización, reducción del crecimiento del tumor, contracción del tumor, riesgo reducido de metástasis, etc.). Es muy preferible, si la concentración plasmática es suficiente para proporcionar un beneficio en términos de tratamiento del cáncer, que no sea suficiente para provocar un efecto secundario adverso en un grado inaceptable o intolerable.

En otra realización, una composición de la invención se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz a un sujeto que lo requiere para tratar un trastorno inmune o autoinmune. Tales trastornos incluyen síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, trombocitopenia, enfermedades inmunitarias agudas o crónicas asociadas con el trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, aterosclerosis, artritis (incluyendo osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad ampollosa autoinmunitaria, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, acrocianosis adquirida, procesos infecciosos o parasitarios agudos y crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversa aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (aguda), complejo de demencia por SIDA, cirrosis alcohólica, lesión hepática inducida por el alcohol, hepatitis inducida por el alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de aloinjertos, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotró-

5      fica, anemia, angina de pecho, enfermedad pulmonar asociada a espondilitis anquilosante, degeneración de las  
 células del cuerno anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (sostenida o paroxística),  
 10      aleteo auricular, bloqueo auriculoventricular, hipotiroidismo autoinmunitario atrófico, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria de tipo-1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o lupoide), hipoglu-  
 cemia autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria de la tiroides, linfoma de linfocitos B, rechazo de injerto de hueso, rechazo de trasplante de médula ósea (BMT), bron-  
 15      quiolitis obliterante, bloqueo de rama, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardia-  
 co, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación a baipás cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelosas, trastornos cerebelosos, taquicardia auricular caótica o multifocal,  
 20      trastornos asociados a la quimioterapia, clamidia, coleosatis, alcoholismo crónico, hepatitis activa crónica, síndrome de fatiga crónica, enfermedad inmunitaria crónica asociada con trasplante de órganos, neumonía eosinofílica  
 crónica, patologías inflamatorias crónicas, candidiasis mucocutánea crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), intoxicación crónica por salicilato, inmunodeficiencia variada común colorrectal (hipogammaglobuli-  
 25      nemia variable común), conjuntivitis, enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedad del tejido conectivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva a la prueba de Coombs, cardiopatía pulmonar, enfermedad de  
 Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmunitaria criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociados a la terapia con citocinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística,  
 30      enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, esclerodermia por dermatitis, afecciones dermatológicas, enfermedad pulmonar asociada con polimiositis-dermatomiositis, diabetes, enfermedad diabética  
 arteriosclerótica, diabetes mellitus, enfermedad de cuerpos de Lewy difusos, cardiomiopatía dilatada, cardiomiopatía congestiva dilatada, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada,  
 35      síndrome de Down en la mediana edad, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a fármacos, eczema, encefalomielitis, endocarditis, endocrinopatía, sinovitis enteropática, epiglotitis, infección por el virus de Epstein-Barr, eritromelalgia, trastornos extrapiramidales y cerebelosos, linfohistiocitosis hematofagocítica familiar, rechazo de implante de timo fetal, ataxia de Friedreich, trastornos arteriales periféricos funcionales, infertilidad femenina, fibrosis, enfermedad fibrótica pulmonar, sepsis fúngica, gangrena gaseosa,  
 40      úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo autoinmunitario goitroso (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto frente a anfitrión, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva, granulomas por microorganismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Graves, hemosiderosis asociada a enfermedad pulmonar, leucemia de células pilosas, enfermedad de Hallerorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de trasplante de corazón, hemocromatosis, neoplasias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome hemolítico urémico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, púrpura de Henoch-Schoenlein, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, infección por VIH/neuropatía por VIH, enfermedad de Hodgkin, hipoparatiroidismo, corea de Huntington, trastornos del movimiento hipercinéticos, reacciones de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, hipertiroidismo, trastornos del movimiento hipocinéticos, evaluación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrásica, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria intestinal, diabetes mellitus dependiente de insulina, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquemia-reperusión, accidente cerebrovascular isquémico, anemia perniciosa juvenil, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular espinal juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo de trasplante de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, enfermedad IgA lineal, lipidemia, rechazo de trasplante de hígado, enfermedad de Lyme, linfedema, enfermedad pulmonar infiltrativa linfocítica, malaria, infertilidad masculina idiopática o NOS, histiocitosis maligna, melanoma maligno, meningitis, meningococcemia, vasculitis microscópica de los riñones, migraña, trastorno multisistémico mitocondrial, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad pulmonar asociada con la enfermedad mixta del tejido conectivo, gammapatía monoclonal, mieloma múltiple, degeneraciones de sistemas múltiples (Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager y Machado-Joseph), encefalitis miálgica/enfermedad de Royal Free, miastenia gravis, vasculitis microscópica de los riñones, Mycobacterium avium intracellulare, Mycobacterium tuberculosis, síndrome mielodisplásico, infarto de miocardio, trastornos isquémicos del miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofas musculares neurogénicas I, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos arteriales oclusivos, rechazo del trasplante de órganos, orquitis/epididimitis, orquitis/procedimientos de reversión de la vasectomía, organomegalia, osteoartritis, osteoporosis, insuficiencia ovárica, rechazo de trasplante de páncreas, enfermedades parasitarias, rechazo de trasplante de paratiroides, enfermedad de Parkinson, enfermedad inflamatoria pélvica, pénfigo vulgar, pénfigo foliáceo, penfigoide, rinitis perenne, enfermedad pericárdica, enfermedad aterosclerótica periférica, trastornos vasculares periféricos, peritonitis, anemia perniciosa, uveítis facogénica, neumonía por Pneumocistis carinii, neumonía, síndrome de POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y síndrome de cambios en la piel), síndrome post perfusión, síndrome post-bomba, síndrome de cardiectomía post-IM, enfermedad intersticial pulmonar post-infecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, artropatía psoriásica, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conec-

5 tivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, fibrosis por radiación, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynaud, enfermedad de Refsum, taquicardia de QRS estrecha regular, enfermedad de Reiter, enfermedad renal NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, enfermedad intersticial pulmonar asociada a artritis reumatoide, espondilitis reumatoide, sarcoidosis, síndrome de Schmidt, esclerodermia, corea senil, demencia senil de tipo cuerpos de Lewy, síndrome de sepsis, choque séptico, artropatías seronegativas, choque, anemia de células falciformes, enfermedad pulmonar asociada a enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjögren, rechazo de aloinjerto de piel, síndrome de cambios en la piel, rechazo de trasplante de intestino delgado, autoinmunidad del esperma, esclerosis múltiple (todos los subtipos), ataxia espinal, degeneraciones espinocerebelosas, espondiloartropatía, deficiencia poliglandular de tipo I esporádica, deficiencia poliglandular de tipo II esporádica, enfermedad de Still, miositis estrep-tocócica, accidente cerebrovascular, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmia simpática, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide juvenil de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada a lupus eritematoso sistémico, nefritis por lupus, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, LLA de linfocitos T o FAB, enfermedad/artritis de Takayasu, telangiectasia, enfermedades mediadas por tipo Th2 y tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de choque tóxico, trasplantes, trauma/hemorragia, hepatitis autoinmunitaria de tipo 2 (hepatitis por anticuerpo anti-LKM), resistencia a la insulina de tipo B con acantosis nigricans, reacciones de hipersensibilidad de tipo III, hipersensibilidad de tipo IV, artropatía con colitis ulcerosa, colitis ulcerosa, angina inestable, uremia, sepsis urinaria, urticaria, uveítis, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar difusa vasculí-tica, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, vitiligo, enfermedad hepática aguda, infeccio-nes víricas y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a virus, granulomato-sis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjerto de cualquier ór-gano o tejido, artropatía asociada a yersinia y salmonella, y similares.

## 25 Ejemplos

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no limitan esta descripción en modo alguno. Por ejemplo, se apreciará que las composiciones o formulaciones a escala de laboratorio o dispersiones sólidas, que se mencionan en este documento, se pueden ampliar en general de cara a los detalles proporcionados sin apartarse del alcance pretendido de la presente solicitud.

30 Los ingredientes con marca registrada utilizados en los ejemplos, que se pueden sustituir por ingredientes compara-bles de otros proveedores, incluyen:

Cremophor RH® 40 de BASF: aceite de ricino hidrogenado PEG-40;

Soluplus® de BASF: copolímero de injerto de polietilenglicol, polivinil caprolactama y poli(acetato de vinilo);

Tween® 20 de Uniqema: agente tensioactivo polisorbato 20;

35 Tween® 80 de Uniqema: agente tensioactivo polisorbato 80.

En los ejemplos, "API" (ingrediente farmacéutico activo) puede ser cualquier compuesto de Fórmula I, añadido en forma de compuesto original esencialmente anhidro (es decir, no en forma de sal). En las dispersiones sólidas a las que se añade ácido cítrico durante la preparación, la presencia de la sal citrato del API es posible pero no se ha determinado de manera concluyente. Los siguientes compuestos se contemplan más específicamente para la formu-lación de acuerdo con los ejemplos:

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({3-nitro-4-[(1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il]amino]fenil}-sulfonil)benzamida - Compuesto 89;

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-({4-[(4-metilpiperazin-1-il)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-benzamida - Compuesto 91;

45 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 5;

*trans*-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-morfolin-4-ilciclohexil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 9;

50 *cis*-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 29;

*trans*-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[[4-metoxiciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 34;

4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({4-[(4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi]-3-nitrofenil}sulfonil)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 37;

- N-[(5-cloro-6-[[4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 277;
- N-([5-bromo-6-[[1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpiperidin-4-il]amino]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 61;
- 5 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 378;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[[3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 149;
- 10 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[[trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 337;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[[cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 338;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[[3-ciclopropil(oxetan-3-il)amino]propil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 311;
- 15 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-[[3R)-1-tetrahidro-2H-piran-4-ilpirrolidin-3-il]metil]amino]fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 118;
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[[4-metilmorfolin-2-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 134;
- 20 N-[(5-cloro-6-[[1-(cianometil)piperidin-4-il]metoxi]piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 253;
- N-([4-[[4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il]metil]amino]-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 108; y
- 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-([4-[[4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il]metoxi]-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida - Compuesto 234.

### 25 Ejemplo 1

Una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo TPGS y polímero Soluplus® en una relación en peso de aproximadamente 21:5:74 se prepara del modo siguiente.

- Los siguientes componentes sólidos se combinan en un vial de vidrio ámbar para centello de 100 ml: 1,0 g de API y 3,5 g de polímero Soluplus®. Se añaden aproximadamente 45,5 g de mezcla de disolventes (THF/agua, 90:10) a los
- 30 sólidos con agitación hasta que los sólidos se disuelven (esto se demora aproximadamente 15 minutos), formando una solución de fármaco/polímero. El agente tensioactivo TPGS (0,05 g) se pesa en un vial de vidrio ámbar para centello distinto de 20 ml, y se añade una parte alícuota de 10 g de la solución de fármaco/polímero al agente tensioactivo, con mezcla. La solución resultante se coloca en un evaporador rotatorio Genevac para eliminar el disolvente a 80°C, aumentando lentamente el vacío aplicado desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 200
- 35 mm Hg durante un período de aproximadamente 3 horas. El polvo que permanece después de eliminar el disolvente se recoge del fondo del vial, raspando si es necesario, y se tamiza a través de un tamiz con nº de malla 50. El polvo tamizado se incuba después a 50°C durante 30 minutos como una etapa de secado secundaria, para proporcionar la dispersión sólida.

### Ejemplo 2

- 40 Se prepara una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo Tween® 20 y polímero Soluplus® en una relación en peso de aproximadamente 20:10:70 como en el Ejemplo 1, excepto que 0,1 g de Tween 20 sustituyen a 0,05 g de TPGS.

### Ejemplo 3

- 45 Se prepara una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo Tween® 80 y polímero Soluplus® en una relación en peso de aproximadamente 20:10:70 como en el Ejemplo 1, excepto que 0,1 g de Tween® 80 sustituyen a 0,05 g de TPGS.

### Ejemplo 4

- 50 Una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo Cremophor RH® 40 y polímero Soluplus® en una relación de peso de aproximadamente 20:10:70 se prepara como en el Ejemplo 1, excepto que 0,1 g de Cremophor RH® 40 sustituyen a 0,05 g de TPGS.

Ejemplo 5

Se prepara una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo TPGS y polímero HPMC E5 en una relación en peso de aproximadamente 21:5:74 como en el Ejemplo 1, excepto que 3,5 g de HPMC E5 sustituyen a 3,5 g de Soluplus®.

5 Ejemplo 6

Se prepara una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo Tween® 20 y polímero HPMC E5 en una relación en peso de aproximadamente 20:10:70 como en el Ejemplo 1, excepto que 3,5 g de HPMC E5 sustituyen a 3,5 g de Soluplus® y 0,1 g de Tween® 20 sustituyen a 0,05 g de TPGS.

Ejemplo 7

10 Se prepara una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo Tween® 80 y polímero HPMC E5 en una relación en peso de aproximadamente 20:10:70 como en el Ejemplo 1, excepto que 3,5 g de HPMC E5 sustituyen a 3,5 g de Soluplus® y 0,1 g de Tween® 80 sustituyen a 0,05 g de TPGS.

Ejemplo 8

15 Una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo Cremophor RH® 40 y polímero HPMC E5 en una relación de peso de aproximadamente 20:10:70 se prepara como en el Ejemplo 1, excepto que 3,5 g de HPMC E5 sustituyen a 3,5 g de Soluplus® y 0,1 g de Cremophor RH® 40 sustituyen a 0,05 g de TPGS.

Ejemplo 9

Una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo TPGS, polímero povidona K30 y ácido cítrico en una relación en peso de aproximadamente 21:5:65:9, se prepara del modo siguiente.

20 Los siguientes componentes sólidos se combinan en un vial de centelleo de vidrio ámbar de 100 ml: 1,0 g de API, 3,05 g de polímero povidona K30 y 0,45 g de ácido cítrico. Se añaden aproximadamente 70,5 g de una mezcla de disolventes (diclorometano/metanol, 95:5) a los sólidos con agitación hasta que los sólidos se disuelven (esto se demora aproximadamente 15 minutos), formando una solución de fármaco/polímero. El agente tensioactivo TPGS (0,05 g) se pesa en un vial de centelleo de vidrio ámbar distinto de 20 ml, y se añade una parte alícuota de 15 g de la solución de fármaco/polímero al agente tensioactivo, con mezcla. La solución resultante se coloca en un evaporador rotatorio Genevac para eliminar el disolvente a 80°C, aumentando lentamente el vacío aplicado desde la temperatura ambiente hasta aproximadamente 200 mm Hg durante un período de aproximadamente 1 hora. El polvo que permanece después de eliminar el disolvente se recoge del fondo del vial, raspando si es necesario, y se tamiza a través de un tamiz con n° de malla 50. El polvo tamizado se incuba después a 50°C durante 30 minutos como una etapa de secado secundaria, para proporcionar la dispersión sólida.

Nota: las dispersiones sólidas preparadas de acuerdo con los Ejemplos 9-12, aunque se cree que son operativas de acuerdo con la invención, pueden ser subóptimas debido a la formación de un precipitado en la solución de diclorometano/metanol.

Ejemplo 10

35 Una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo Tween® 20, polímero HPMC E5 y ácido cítrico en una relación en peso de aproximadamente 20:10:61:9 se prepara como en el Ejemplo 9, excepto que 0,1 g de Tween® 20 sustituyen a 0,05 g de TPGS y que 3,05 g de HPMC E5 sustituyen a 3,05 g de povidona K30.

Ejemplo 11

40 Una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo Tween® 80, polímero HPMC E5 y ácido cítrico en una relación en peso de aproximadamente 20:10:61:9 se prepara como en el Ejemplo 9, excepto que 0,1 g de Tween® 80 sustituyen a 0,05 g de TPGS y que 3,05 g de HPMC E5 sustituyen a 3,05 g de povidona K30.

Ejemplo 12

45 Una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo Cremophor RH® 40, polímero HPMC E5 y ácido cítrico en una relación en peso de aproximadamente 20:10:61:9 se prepara como en el Ejemplo 9, excepto que 0,1 g de Cremophor RH® 40 sustituyen a 0,05 g de TPGS y que 3,05 g de HPMC E5 sustituyen a 3,05 g de povidona K30.

Una muestra de la dispersión sólida del Ejemplo 12 se somete a una determinación de la cristalinidad o una falta de la misma mediante difracción de polvo de rayos X (PXRD). No se observan picos agudos, lo que indica una ausencia de cristalinidad.

Ejemplo 13

50 Una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo Tween® 20 y polímero copovidona 60/40 en una

relación en peso de aproximadamente 20:10:70, se prepara del modo siguiente.

5 Los siguientes componentes sólidos se combinan en un vial de centelleo de vidrio ámbar de 100 ml: 1,0 g de API y 3,5 g de polímero copovidona. Se añaden aproximadamente 70,5 g de mezcla de disolventes (diclorometano/metanol, 95:5) a los sólidos con agitación hasta que los sólidos se disuelven (esto se demora aproximadamente 15 minutos), formando una solución de fármaco/polímero. El agente tensioactivo Tween® 20 (0,1 g) se pesa en un vial de centelleo de vidrio ámbar de 20 ml distinto, y se añade una parte alícuota de 15 g de la solución de fármaco/polímero al agente tensioactivo, con mezcla. La solución resultante se coloca en un evaporador rotatorio Genevac para eliminar el disolvente a 80°C, aumentando lentamente el vacío aplicado desde la temperatura ambiente hasta 10 aproximadamente 200 mm Hg durante un período de aproximadamente 1 hora. El polvo que permanece después de eliminar el disolvente se recoge del fondo del vial, raspando si es necesario, y se tamiza a través de un tamiz con nº de malla 50. El polvo tamizado se incuba después a 50°C durante 30 minutos como una etapa de secado secundaria, para proporcionar la dispersión sólida.

Una muestra de la dispersión sólida del Ejemplo 13 se somete a una determinación de la cristalinidad o una falta de la misma mediante PXRD. No se observan picos agudos, lo que indica una ausencia de cristalinidad.

#### 15 Ejemplo 14

Una dispersión sólida que comprende API, tensioactivo Cremophor RH® 40 y polímero copovidona 60/40 en una proporción en peso de aproximadamente 20:10:70, se prepara como en el Ejemplo 13, excepto que 0,1 g de Cremophor RH® 40 sustituyen a 0,1 g de Tween® 20.

20 Una muestra de la dispersión sólida del Ejemplo 14 se somete a una determinación de la cristalinidad o una falta de ella por PXRD. No se observan picos agudos, lo que indica una ausencia de cristalinidad.

#### Ejemplo 15

25 La dispersión sólida de cualquiera de los Ejemplos 1-14 se mezcla con celulosa microcristalina siliconada, croscarmelosa sódica y estearil fumarato sódico en una relación en peso de 82:15:2:1. Aproximadamente 300-900 mg de la mezcla resultante contienen 50-150 mg de un compuesto de Fórmula I, y se pueden introducir en una cápsula de gelatina dura de tamaño adecuado, para proporcionar una forma de dosificación de 50-150 mg, adecuada para la administración oral.

#### Ejemplo 16

Una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo TPGS y polímero copovidona 60/40 en una relación en peso de aproximadamente 15:20:65 se prepara del modo siguiente.

30 Los siguientes componentes sólidos se combinan en un matraz de fondo redondo de 250 ml: 1,0 g de API, 1,33 g de agente tensioactivo TPGS y 4,33 g de copovidona 60/40. Se añaden aproximadamente 80 g de mezcla de disolventes (diclorometano/metanol, 95:5) a los sólidos con agitación hasta que los sólidos se disuelven (esto se demora aproximadamente 15 minutos), formando una solución de fármaco/polímero/agente tensioactivo. La solución resultante se coloca en un evaporador rotatorio Büchi para la eliminación del disolvente a 60°C, aumentando lentamente el vacío aplicado en etapas desde el ambiente hasta aproximadamente 500 mbar y finalmente 10 mbar durante 35 un período de aproximadamente 1 hora. El sólido que permanece después de la eliminación del disolvente se recoge del fondo del matraz de fondo redondo, raspando si es necesario, y se tritura a mano con un mortero. El polvo se incuba luego a 50°C durante 24 horas como una etapa de secado secundario, para proporcionar la dispersión sólida.

#### Ejemplo 17

40 Una dispersión sólida que comprende API, agente tensioactivo TPGS y polímero copovidona 60/40 en una relación en peso de aproximadamente 15:20:65, se prepara del modo siguiente.

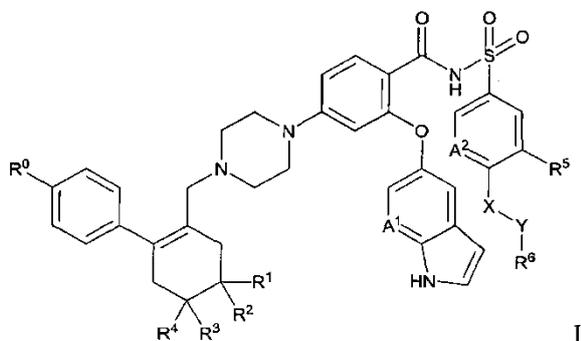
45 Los siguientes componentes sólidos se combinan en un vial de centelleo de 20 ml: 0,18 g de API, 0,24 g de agente tensioactivo TPGS y 0,78 g de copovidona 60/40. Se añaden aproximadamente 18 g de mezcla de disolventes (diclorometano/metanol, 95:5) a los sólidos con agitación hasta que los sólidos se disuelven (esto se demora aproximadamente 5 minutos), formando una solución de fármaco/polímero/agente tensioactivo. La solución resultante se coloca en una jeringa de vidrio de 20 ml y se entrega a una unidad de secado por pulverización Microcapacity (Pro-Sept, Bélgica) a 2 ml/min. En la unidad, la solución se atomiza utilizando una boquilla de doble fluido con un caudal de gas de atomización de 8 ml/min. El flujo de aire de entrada es aproximadamente de 0,4 m<sup>3</sup>/min y la temperatura de entrada es de aproximadamente 40°C. El polvo se recoge del instrumento y se incuba a 37°C durante 24 horas 50 como una etapa de secado secundario, para proporcionar la dispersión sólida.

Cuando se presentan los elementos de la presente descripción o la o las realizaciones preferidas de los mismos, los artículos "un", "una", "el" y "dicho" se entiende que significan que hay uno o varios de los elementos. Las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" se entiende que son inclusivas y significan que puede haber elementos adicionales distintos a los elementos citados.

## REIVINDICACIONES

1. Una dispersión sólida que comprende, en forma esencialmente no cristalina de modo que no se observa más de aproximadamente un 5% de cristalinidad mediante un análisis de difracción de rayos X, un compuesto de Fórmula I

5



I

en donde:

R<sup>0</sup> es halo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H o son independientemente metilo o metoxi;

10 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente metilo o metoxi si R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H, o son H si R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente metilo o metoxi;

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son cada uno independientemente CH o N;

R<sup>5</sup> es alquilo o haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo o haloalquil(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo, halo, nitro o ciano;

X es -O- o -NH-;

15 Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en donde n es 0, 1, 2 o 3; y

R<sup>6</sup> es un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 7 miembros, o es NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

en donde, si R<sup>6</sup> es NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente H o grupos R<sup>9</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, no más de uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es H, cada R<sup>9</sup> es independientemente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con no más de dos grupos Z<sup>1</sup> como se define a continuación, y cada m es independientemente 0 o 1; y

20

en donde, si R<sup>6</sup> es un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido, los sustituyentes en el mismo no son más de dos grupos Z<sup>1</sup> y/o no más de un grupo Z<sup>2</sup>, en donde los grupos Z<sup>1</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en (a) alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)tio, alquil(C<sub>1-4</sub>)amino, alquil(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)sulfonilamino, alquil(C<sub>1-4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)carbonilamino y alquil(C<sub>1-4</sub>)carboxi, cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consisten en halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil(C<sub>1-4</sub>)amino, di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino y ciano, grupos (b) halo, (e) hidroxilo, (f) amino y (g) oxo, y en donde Z<sup>2</sup> es (i) un anillo carbocíclico o heterocíclico adicional de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con no más de dos grupos Z<sup>1</sup> como se ha definido anteriormente o (ii) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente;

25

30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; en donde el compuesto de Fórmula I o la sal del mismo farmacéuticamente aceptable se dispersa en una matriz sólida que comprende (a) al menos un vehículo polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable y (b) al menos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable.

2. La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que, en el compuesto de Fórmula I, R<sup>0</sup> es cloro.

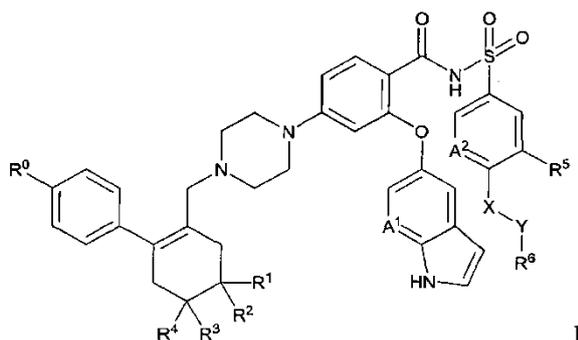
35 3. La dispersión sólida según la reivindicación 2, en la que, en el compuesto de Fórmula I, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno metilo.

4. La dispersión sólida según la reivindicación 3, en la que, en el compuesto de Fórmula I, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno hidrógeno.

5. La dispersión sólida según la reivindicación 4, en la que, en el compuesto de Fórmula I, A<sup>1</sup> es N y A<sup>2</sup> es CH.

6. La dispersión sólida según la reivindicación 5, en la que, en el compuesto de Fórmula I, R<sup>5</sup> es nitro.
7. La dispersión sólida según la reivindicación 6, en la que, en el compuesto de Fórmula I, X es -NH-.
8. La dispersión sólida según la reivindicación 7, en la que, en el compuesto de Fórmula I, Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en donde n es 1.
- 5 9. La dispersión sólida según la reivindicación 8, en la que, en el compuesto de Fórmula I, R<sup>6</sup> es tetrahidropirano.
10. La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que, en el compuesto de Fórmula I, R<sup>1</sup> es metilo o metoxi, R<sup>2</sup> es metilo y R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno H.
11. La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que, en el compuesto de Fórmula I, si A<sup>2</sup> es -CH- entonces R<sup>5</sup> es nitro; y si A<sup>2</sup> es -N- entonces R<sup>5</sup> es bromo.
- 10 12. La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que, en el compuesto de Fórmula I, R<sup>6</sup> es un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, no sustituido o sustituido con no más de dos grupos Z<sup>1</sup> y/o no más de un grupo Z<sup>2</sup>.
13. La dispersión sólida según la reivindicación 12, en la que, en el compuesto de Fórmula I, dicho anillo carbocíclico o heterocíclico es un anillo saturado.
- 15 14. La dispersión sólida según la reivindicación 13, en la que, en el compuesto de Fórmula I, dicho anillo saturado se selecciona a partir del grupo que consiste en anillos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, imazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiofanilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidropirano, 1,4-dioxano, morfolino y tetrahidrotiopirano.
- 20 15. La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo está presente en una cantidad equivalente de base libre de aproximadamente 5% a aproximadamente 40% en peso; o en donde el al menos un vehículo polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 40% a aproximadamente 85% en peso y el al menos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable está presente en una cantidad de aproximadamente 5% a aproximadamente 20% en peso.
- 25 16. La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que el al menos un vehículo polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir del grupo que consiste en homopolímeros y copolímeros de N-vinil lactamas, ésteres de celulosa, éteres de celulosa, poli(óxidos de alquileo) de peso molecular elevado, poliacrilatos, polimetacrilatos, poliacrilamidas, polímeros de acetato de vinilo, copolímeros de injerto de polietilenglicol, polivinil caprolactama y poli(acetato de vinilo), oligosacáridos y polisacáridos y mezclas de los mismos; o en donde el al menos un vehículo polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir del grupo que
- 30 consiste en povidonas, copovidonas, HPMCs, copolímeros de injerto de polietilenglicol/polivinil caprolactama/poli(acetato de vinilo) y mezclas de los mismos.
17. La dispersión sólida según la reivindicación 1, en la que el al menos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable no es iónico; o en donde el al menos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable se selecciona a partir del grupo que consiste en polioxietileno glicéridos, monoésteres de ácidos grasos de sorbitán, polisorbatos, succinato de α-tocoferil polietilenglicol (TPGS) y mezclas de los mismos.
- 35 18. Un procedimiento para preparar una dispersión sólida, que comprende:
- (a) disolver en un disolvente adecuado (i) un ingrediente farmacéutico activo (API), que es un compuesto de Fórmula I

40



en donde:

R<sup>0</sup> es halo;

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H o son independientemente metilo o metoxi;

5 R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente metilo o metoxi si R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H o son H si R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente metilo o metoxi;

A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> son cada uno independientemente CH o N;

R<sup>5</sup> es alquilo o haloalquilo C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo o haloalquil(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo, halo, nitro o ciano;

X es -O- o -NH-;

Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en donde n es 0, 1, 2 o 3; y

10 R<sup>6</sup> es un anillo carbocíclico o heterocíclico no sustituido o sustituido de 3 a 7 miembros, o es NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>;

en donde, si R<sup>6</sup> es NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno independientemente H o grupos R<sup>9</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, no más de uno de R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es H, cada R<sup>9</sup> es independientemente un anillo carbocíclico o heterocíclico de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido con no más de dos grupos Z<sup>1</sup> como se define a continuación, y cada m es independientemente 0 o 1; y

15 en donde, si R<sup>6</sup> es un anillo carbocíclico o heterocíclico sustituido, los sustituyentes en el mismo no son más de dos grupos Z<sup>1</sup> y/o no más de un grupo Z<sup>2</sup>, en donde los grupos Z<sup>1</sup> se seleccionan independientemente a partir del grupo que consiste en (a) alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alquil(C<sub>1-4</sub>)tio, alquil(C<sub>1-4</sub>)amino, alquil(C<sub>1-4</sub>)sulfonilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)sulfonilamino, alquil(C<sub>1-4</sub>)carbonilo, alquil(C<sub>1-4</sub>)carbonilamino y alquil(C<sub>1-4</sub>)carboxi, cada uno opcionalmente sustituido con uno o varios sustituyentes seleccionados independientemente a partir del grupo que consiste en halo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-4</sub>, amino, alquil(C<sub>1-4</sub>)amino, di-(alquil C<sub>1-4</sub>)amino y ciano, grupos

20 (b) halo, (e) hidroxilo, (f) amino y (g) oxo, y en donde Z<sup>2</sup> es (i) un anillo carbocíclico o heterocíclico adicional de 3 a 6 miembros, opcionalmente sustituido con no más de dos grupos Z<sup>1</sup> como se ha definido anteriormente o (ii) NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> en donde R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son como se han definido anteriormente;

25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, (ii) al menos un vehículo polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable y (iii) al menos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable; y

(b) retirar el disolvente para proporcionar una matriz sólida que comprende el al menos un vehículo polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable y el al menos un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable y que tiene el compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo disperso en una forma esencialmente no cristalina en el mismo de manera que no se observa más de aproximadamente un 5% de cristalinidad mediante análisis de difracción de rayos X.

30

19. El procedimiento según la reivindicación 18, en el que el API es un compuesto de Fórmula I en forma de base libre; y el procedimiento comprende además la etapa de añadir un ácido farmacéuticamente aceptable antes de retirar el disolvente.

35 20. El procedimiento según la reivindicación 18, en el que la etapa de retirar el disolvente se lleva a cabo con calor y/o vacío; o en donde la etapa de retirar el disolvente se lleva a cabo mediante evaporación rotatoria o mediante secado por pulverización.

21. El procedimiento según la reivindicación 18, en el que el disolvente comprende uno o varios entre metanol, etanol, acetona, tetrahidrofurano y diclorometano; o en el que el disolvente comprende una mezcla de diclorometano/metanol o THF/agua.

40 22. La dispersión sólida según la reivindicación 1 o el procedimiento según la reivindicación 18, en donde no más de aproximadamente el 5% del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la matriz sólida es cristalino tal y como se observa mediante análisis de difracción de rayos X; o en donde no más de aproximadamente el 2% del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la matriz sólida es cristalino tal y como se observa mediante análisis de difracción de rayos X; o en donde no más de aproximadamente

45 el 1% del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la matriz sólida es cristalino tal y como se observa mediante análisis de difracción de rayos X.

23. El procedimiento según la reivindicación 18, en el que el API es 4-(4-[[2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil]piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida, y el vehículo polimérico soluble en agua farmacéuticamente aceptable es una copovidona.

50 24. El procedimiento según la reivindicación 23, en el que el agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable es un polisorbato.

25. Una forma de dosificación farmacéutica administrable por vía oral que comprende la dispersión sólida según la reivindicación 1.
26. La dispersión sólida según la reivindicación 1, para uso como medicamento.
27. La dispersión sólida según la reivindicación 26, para uso en el tratamiento de una enfermedad neoplásica, inmune o autoinmune.
28. La dispersión sólida para uso según la reivindicación 27, en donde la enfermedad es una enfermedad neoplásica.
29. La dispersión sólida para uso según la reivindicación 28, en donde la enfermedad neoplásica se selecciona a partir del grupo que consiste en cáncer, mesotelioma, cáncer de vejiga, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de cabeza o cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de útero, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma del endometrio, carcinoma del cuello uterino, carcinoma de la vagina, carcinoma de la vulva, cáncer de hueso, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer gastrointestinal (gástrico, colorrectal y/o duodenal), leucemia linfocítica crónica, leucemia linfocítica aguda, cáncer de esófago, cáncer del intestino delgado, cáncer del sistema endocrino, cáncer de la glándula tiroidea, cáncer de la glándula paratiroides, cáncer de la glándula adrenal, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer de pene, cáncer testicular, cáncer hepatocelular (hepático y/o del conducto biliar), tumor del sistema nervioso central primario o secundario, tumor cerebral primario o secundario, enfermedad de Hodgkin, leucemia crónica o aguda, leucemia mieloide crónica, linfoma linfocítico, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, tumor maligno linfocítico con origen en los linfocitos T o B, melanoma, mieloma múltiple, cáncer oral, cáncer de pulmón no de células pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de riñón y/o uréter, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal, neoplasia del sistema nervioso central, linfoma primario del sistema nervioso central, linfoma de no Hodgkin, tumor de la médula espinal, glioma del tronco cerebral, adenoma de la pituitaria, cáncer adrenocortical, cáncer de la vesícula biliar, cáncer del bazo, colangiocarcinoma, fibrosarcoma, neuroblastoma, retinoblastoma y combinaciones de los mismos.
30. La dispersión sólida para uso según la reivindicación 28, en donde la enfermedad neoplásica es un tumor maligno linfocítico.
31. La dispersión sólida para uso según la reivindicación 30, en donde el tumor maligno linfocítico es linfoma de no Hodgkin.
32. La dispersión sólida para uso según la reivindicación 28, en donde la enfermedad neoplásica es leucemia linfocítica crónica o leucemia linfocítica aguda.
33. La dispersión sólida para uso según la reivindicación 27, en donde la enfermedad es una enfermedad inmune o autoinmune.
34. La dispersión sólida para uso según la reivindicación 27, en donde la dispersión sólida se administra en una dosis equivalente de base libre de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg por día del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en un intervalo promedio de tratamiento de aproximadamente 3 horas a aproximadamente 7 días.
35. La dispersión sólida para uso según la reivindicación 27, en donde la dispersión sólida se administra una vez al día en una dosis equivalente de base libre de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg por día del compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
36. La dispersión sólida según la reivindicación 1 o la dispersión sólida para uso según la reivindicación 27, en donde el compuesto se selecciona a partir del grupo que consiste en
- 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([3-nitro-4-([1-tetrahidro-2H-piran-4-il]piperidin-4-il)amino]fenil)sulfonil)benzamida;
- 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-2-(1H-indol-5-iloxi)-N-([4-([4-metilpiperazin-1-il]amino)-3-nitrofenil]sulfonil)benzamida;
- 4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([3-nitro-4-([tetrahidro-2H-piran-4-il]metil)amino]fenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans*-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-morfolin-4-il]ciclohexil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- cis*-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-metoxiciclohexil]metil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- trans*-4-(4-([2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-([4-([4-

- metoxiciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{4-fluorotetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 5 N-{{5-cloro-6-{{4-fluoro-1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)metoxi}piridin-3-il)-sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- N-{{5-bromo-6-{{1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)amino}piridin-3-il)-sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}-piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-5-metoxi-5-metilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-il)metil}amino}fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 10 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(3R)-1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)amino}-3-nitrofenil)-sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(trans-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)-sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 15 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(cis-4-hidroxi-4-metilciclohexil)metil]amino}-3-nitrofenil)-sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{3-ciclopropil(oxetan-3-il)amino}propil)amino}-3-nitrofenil)-sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{(3R)-1-tetrahidro-2H-piran-4-il)pirrolidin-3-il]metil}-amino}fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 20 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{(4-metilmorfolin-2-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- N-{{5-cloro-6-{{1-(cianometil)piperidin-4-il)metoxi}piridin-3-il)sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida;
- 25 N-{{4-{{(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil]-4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida; y
- 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{4-{{4-metoxitetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi}-3-nitrofenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida.
37. La dispersión sólida según la reivindicación 9 o el procedimiento según la reivindicación 18 o la dispersión sólida para uso según la reivindicación 36, en donde el compuesto es 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-il)metil}amino}fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida.
- 30 38. La dispersión sólida según la reivindicación 1 que comprende:
- entre aproximadamente 5% en peso y aproximadamente 40% en peso de 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-il)metil}amino}fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad equivalente de compuesto original;
- 35 entre 70% en peso y 85% en peso de un vehículo polimérico;
- entre 5% en peso y 15% en peso de un agente tensioactivo; y,
- entre 0,1% en peso y 7% en peso de un agente deslizante.
- 40 39. La dispersión sólida según la reivindicación 38 que comprende:
- entre 5% en peso y 12% en peso de 4-(4-{{2-(4-clorofenil)-4,4-dimetilciclohex-1-en-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-{{3-nitro-4-{{tetrahidro-2H-piran-4-il)metil}amino}fenil)sulfonil]-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-iloxi)benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma en una cantidad equivalente de compuesto original;
- entre 75% en peso y 85% en peso de un vehículo polimérico;
- 45 entre 5% en peso y 15% en peso de un agente tensioactivo; y,
- entre 0,2% en peso y 5% en peso de un agente deslizante.