

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 553 143**

(51) Int. Cl.:

**C07D 295/112** (2006.01)  
**C07D 295/195** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 211/58** (2006.01)  
**C07C 311/51** (2006.01)  
**A61K 31/451** (2006.01)  
**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61K 31/18** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2011 E 11709579 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2015 EP 2550258**

---

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

(30) Prioridad:

**25.03.2010 US 317575 P**

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

**04.12.2015**

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

**DING, HONG;  
ELMORE, STEVEN;  
HEXAMER, LAURA;  
KUNZER, AARON, R.;  
PARK, CHEOL-MIN;  
SOUERS, ANDREW, J.;  
SULLIVAN, GERARD y  
WENDT, MICHAEL**

(74) Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

**ES 2 553 143 T3**

---

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

**DESCRIPCIÓN**

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

- 5                   **Campo de la invención**
- Esta invención se refiere a compuestos que inhiben la actividad de proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, a composiciones que contienen los compuestos, y a métodos de tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas.
- 10                  **Antecedentes de la invención**
- 15                  Las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas se asocian con diversas enfermedades. Por tanto, existe una necesidad en las técnicas terapéuticas de compuestos que inhiben la actividad de las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas.
- 20                  La expresión en exceso de proteínas Bcl-2 se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico global o una combinación de los mismos en diversos tipos de cáncer y trastornos del sistema inmunológico.
- 25                  Implicación de las proteínas Bcl-2 en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides de con origen en células T o células B beta, melanoma, leucemia mieloide, 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 el documento PCT US 2004/36770 de propiedad común, publicado como documento WO 2005/049593 y documento PCT US 2004/37911, publicado como documento WO 2005/024636.
- 30                  La implicación de las proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias se describe en Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; and New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418. Las implicación de proteínas Bcl-2 en la artritis se describe en la Solicitud de Patente Provisional Estados Unidos Núm. de Serie 60/988.479 de propiedad común. La implicación de proteínas Bcl-2 en el rechazo del trasplante de médula ósea se describe en la Solicitud de Patente de Estados Unidos Núm. de Serie 11/941.196 de propiedad común.
- 35                  El documento WO 02/24636 A2 describe N-Benzilarilsulfonamidas que son inhibidores de BCL-XI y que son útiles para la promoción de la apoptosis. También se describen allí composiciones inhibidoras de BCL-XI y métodos de promoción de la apoptosis en un mamífero.
- 40                  El documento WO 2009/036035 A1 se refiere a inhibidores de Bcl-2 y su uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares tales como el cáncer.
- 45                  El documento WO 2005/049593 A2 describe compuestos de N-acilsulfonamida que inhiben la actividad de los miembros de la familia de proteínas anti-apoptóticas, las composiciones que contienen los compuestos y los usos de los compuestos para preparar medicamentos para el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan uno o más de uno de un miembro de la familia de proteínas anti-apoptóticas.
- 50                  WENDT M D ET AL: "Discovery and Structure-Activity Relationship of Antagonists of B-Cell Lymphoma 2 Family Proteins with Chemopotentiation Activity in Vitro and in Vivo"; JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 49, núm. 3, (2006-02-09), páginas 1165-1181, XP002615911 describe el desarrollo de un potenciador de diseño racional de la quimioterapia del cáncer, a través de la inhibición de la función de Bcl-X<sub>L</sub>.
- 55                  CHEOL-MIN PARK ET AL: "Discovery of an Orally Bioavailable Small Molecule Inhibitor of Prosurvival B-Cell Lymphoma2 Proteins", JOURNAL OF MEDICAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, US, vol. 51, núm. 21, (2008-11-13), páginas 6902-6915, XP002610165 informa sobre un compuesto 2 (ABT-263), que es eficaz por vía oral en un modelo de xenoinjerto establecido de cáncer de pulmón de células pequeñas humano, induciendo regresiones tumorales completas en todos los animales.
- 60                  El documento US 2007/015787 A1 describe compuestos que inhiben la actividad de miembros de la familia de proteínas anti-apoptóticas, las composiciones que contienen los compuestos y los usos de los compuestos para preparar medicamentos para el tratamiento de enfermedades durante las cuales se produce la expresión de uno o más de uno de un miembro de la familia de proteínas anti-apoptóticas.
- El documento WO 2007/040650 A2 describe compuestos que inhiben la actividad de los miembros de la familia de

proteínas anti-apoptóticas, las composiciones que contienen los compuestos y los métodos de tratamiento de enfermedades durante las cuales se produce la expresión de uno o más de uno de un miembro de la familia de proteínas anti-apoptóticas.

## 5 Compendio de la invención

Una realización de esta invención se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables, de los mismos, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, seleccionándose los compuestos entre

- 10 4-(4-{acetil[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;  
 15 4-(4-{benzoil[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;  
 N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-3'-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}bifenil-4-carboxamida;  
 20 N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{(fenilacetil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;  
 N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4'-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}bifenil-4-carboxamida;  
 N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4'-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}bifenil-4-carboxamida;  
 25 4-(4-{[3-bromo-5-metiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;  
 N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{[3,5-dimetiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida;  
 N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il]bencil}piperazin-1-il)benzamida;  
 30 N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-octahidro-1H-4,7-metanoinden-5-ilamino}bencil)piperazin-1-il)benzamida;  
 N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-[4-(2-{[(1R,4R,6S)-5,5,6-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]amino}bencil)piperazin-1-il]benzamida;  
 35 4-[4-(2-{[(1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]amino}bencil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;  
 4-(4-{[(1R,5R)-2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-en-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;  
 40 4-{4-[(2-[(adamantan-2-ilmetil)amino]-5,5-dimetilciclohexil)metil}piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;  
 4-(4-{2-[2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]bencil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;  
 45 1-[adamantan-1-il]-4-{2-[4-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoil}fenil]piperazin-1-il}-N,N-difenil-1H-pirazol-3-carboxamida;  
 4-(4-{2-[2-(adamantan-1-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il]bencil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;  
 N-(adamantan-2-il)-6-metil-8-{2-[4-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoil}fenil]piperazin-1-il}-N,N-difenil-1H-pirazol-3-carboxamida;  
 50 4-(4-{2-[(1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-en-2-il]bencil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;  
 N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[5,5,6-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il]bencil}piperazin-1-il)benzamida;  
 N-bencil-7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoil}fenil]piperazin-1-il}-N,N-difenil-1H-pirazol-3-carboxamida;  
 55 4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino}bencil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;  
 N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-[4-(2-{[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}bencil)piperazin-1-il]benzamida;  
 60 4-(4-{2-[3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il]bencil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;  
 N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[triciclo[4,3,1,1<sup>3,8</sup>]undec-4-en-4-il]bencil}piperazin-1-il)benzamida;  
 7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoil}fenil]piperazin-1-il}-N-fenilbiciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxamida;

7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[({3-nitro-4-[[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil}piperazin-1-il]metil]fenil}-N-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]biciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxamida; N-(adamantan-1-ilmetil)-7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[({3-nitro-4-[[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil}piperazin-1-il]metil]fenil}biciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxamida; N-ciclopropil-7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[({3-nitro-4-[[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil}piperazin-1-il]metil]fenil}biciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxamida; 5  
7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[({3-nitro-4-[[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil}piperazin-1-il]metil]fenil}biciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxamido; 10  
4-[4-(2-{5-[8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}bencil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida; N-({4-[ciclohexilmethyl]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-{(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6- trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida; 15  
4-{4-[adamantan-1-il]piperazin-1-il}-N-({4-[ciclohexilmethyl]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida; 4-(4-{2-[adamantan-1-il]-2-oxoetil}piperazin-1-il)-N-({4-[ciclohexilmethyl]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida; 20  
N-({4-[ciclohexilmethyl]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-4-{4-[({1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]piperazin-1-il}benzamida; 4-{4-[adamantan-1-il]piperazin-1-il}-N-({4-[ciclohexilmethyl]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida; 25  
N-({4-[ciclohexilmethyl]amino}-3-nitrofenil)-4-{4-[3,5-dimetiladamantan-1-il]piperazin-1-il}benzamida; 4-(4-{2-[adamantan-1-il]etil}piperazin-1-il)-N-({4-[ciclohexilmethyl]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida; N-({4-[ciclohexilmethyl]amino}-3-nitrofenil)-4'-({(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6- trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-y]amino}metil)bifenil-4-carboxamida; N-({3-nitro-4-[[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[((1R,4R)-1,7,7- trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il)benciliden}piperidin-1-il)benzamida; 30  
4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}bencil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida; 1-[adamantan-1-il]-4-{2-[1-{4-[({3-nitro-4-[[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil}piperidin-4-iliden)metil]fenil}-N,N-difenil-1H-pirazol-3-carboxamida; N-({3-nitro-4-[[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[octahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il(3-fenilpropanoil)amino]bencil)piperazin-1-il}benzamida; 35  
4-[4-(2-{5-[8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}benciliden)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida; N-({3-nitro-4-[[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-[4-{4-[({1S,2S,3S,5R)-2,6,6- trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}benciliden}piperidin-1-il]benzamida; 4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}benciliden)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida; 40  
Otra realización se refiere a una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia maligna linfoide con origen en células T o en células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o 45  
cáncer de bazo, comprendiendo dicha composición un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.

Otra realización se refiere al uso de un compuesto de esta invención para el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia maligna linfoide con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho uso la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención. 50  
55  
Otra realización se refiere al uso de un compuesto de esta invención para el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoideas con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dicho uso la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional. 60

**Descripción detallada de la invención**

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

5 Se debe entender que las valencias adecuadas se mantienen para todos los radicales y combinaciones de los mismos, que los radicales monovalentes que tienen más de un átomo se representan de izquierda a derecha y están anclados a través de sus extremos izquierdos y que los radicales divalentes también se dibujan de izquierda a derecha.

10 También se debe entender que una realización específica de un radical variable de la presente invención puede ser la misma o diferente de otra realización específica que tiene el mismo identificador.

**Compuestos**

15 Pueden existir isómeros geométricos en los presentes compuestos. Los compuestos de esta invención pueden contener dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-nitrógeno en la configuración E o Z, en donde el término "E" representa sustituyentes de orden superior en lados opuestos de los doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno y el término "Z" representa sustituyentes de orden superior en el mismo lado del doble enlace carbono-carbono o carbono-nitrógeno según lo determinado por las Reglas de Cahn-Ingold-Prelog. Los compuestos de esta invención también pueden existir como una mezcla de isómeros "Z" y "E". Los sustituyentes alrededor de un cicloalquilo o heterocicloalquilo se designan por ser de configuración cis o trans.

20 25 Los compuestos de esta invención pueden contener átomos de carbono sustituidos asimétricamente en la configuración R o S, en la que los términos "R" y "S" son los definidos por la IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. Los compuestos que tienen átomos de carbono sustituidos asimétricamente con cantidades iguales de configuraciones R y S son racémicos en esos átomos de carbono. A los átomos con un exceso de una configuración sobre la otra se les asigna la configuración presente en la cantidad mayor, preferiblemente un exceso de aproximadamente 85%-90%, más preferiblemente un exceso de aproximadamente 95%-99%, y aún más preferiblemente un exceso mayor de aproximadamente 99%. De acuerdo con ello, esta invención incluye mezclas racémicas, estereoisómeros relativos y absolutos, y mezclas de estereoisómeros relativos y absolutos.

30 35 Los compuestos de esta invención que contienen radicales NH, C(O)OH, OH o SH pueden tener anclados radicales formadores de profármaco. Los radicales formadores de profármacos se eliminan mediante procesos metabólicos y liberan los compuestos que tienen el hidroxilo, amino o ácido carboxílico liberados in vivo. Los profármacos son útiles para el ajuste de tales propiedades farmacocinéticas de los compuestos como la solubilidad y/o el carácter hidrófobo, la absorción en el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad, la penetración en el tejido, y la velocidad de aclaramiento.

**40 Compuestos Enriquecidos o Marcados con Isótopos**

45 Los compuestos de la invención pueden existir en forma marcada o enriquecida con isótopos que contiene uno o más átomos que tienen una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico más abundante encontrado en la naturaleza. Los isótopos pueden ser isótopos radiactivos o no radiactivos. Los isótopos de átomos tales como hidrógeno, carbono, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo incluyen, pero no se limitan a, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, y <sup>125</sup>I. Los compuestos que contienen otros isótopos de estos y/u otros átomos están dentro del alcance de esta invención.

50 55 En otra realización, los compuestos marcados con isótopos contienen isótopos de deuterio (<sup>2</sup>H), tritio (<sup>3</sup>H) o <sup>14</sup>C. Los compuestos marcados con isótopos de esta invención se pueden preparar por medio de los métodos generales bien conocidos por expertos normales en la técnica. Tales compuestos marcados con isótopos se pueden preparar convenientemente llevando a cabo los procedimientos descritos en los Ejemplos descritos en la presente memoria y los Esquemas sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo no marcado.

60 En algunos casos, los compuestos pueden ser tratados con reactivos marcados con isótopos para el intercambio de un átomo normal por su isótopo, por ejemplo, se puede cambiar hidrógeno por deuterio mediante la acción de un ácido tal como D<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/D<sub>2</sub>O. Además de lo anterior, los procedimientos e intermedios relevantes son descritos, por ejemplo, por Lizondo, J et al., en Drugs Fut, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J et al., J Med Chem, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., Org Lett, 5(7), 963 (2003); las publicaciones PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; las Patentes de los Estados Unidos Núms. 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y las Publicaciones de las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Núms. 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471.

Los compuestos marcados con isótopos de la invención se pueden utilizar como patrones para determinar la eficacia de los inhibidores de Bcl-2 en ensayos de unión. Los compuestos que contienen isótopos se han utilizado en la investigación farmacéutica para investigar el destino metabólico *in vivo* de los compuestos mediante la evaluación del mecanismo de acción y ruta metabólica del compuesto de origen no marcado con isótipos (Blake et al. J. Pharm.

Sci. 64, 3, 367-391 (1.975)). Tales estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos eficaces y seguros, debido a que el compuesto activo *in vivo* administrado al paciente o debido a que los metabolitos producidos a partir del compuesto de origen llegan a ser tóxicos o cancerígenos (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, págs. 2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., J. Labelled Comp. Radiopharmaceut., 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., Can. J Physiol. Pharmacol., 77, 79-88 (1999).

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

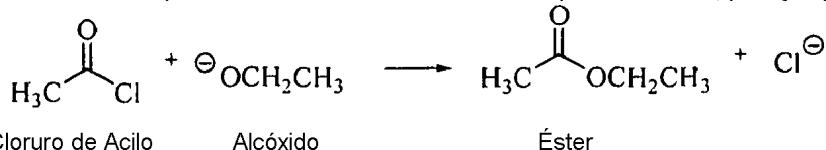
El marcaje isotópico estable de un fármaco puede alterar sus propiedades físico-químicas tales como el pKa y la solubilidad en lípidos. Estos efectos y alteraciones pueden afectar a la respuesta farmacodinámica de la molécula de fármaco si la sustitución isotópica afecta a una región implicada en una interacción ligando-receptor. Si bien algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada con isótopo estable son diferentes de las de la no marcada, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una importante excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, cualquier enlace que implique al isótopo pesado y a otro átomo será más fuerte que el mismo enlace entre el isótopo ligero y ese átomo. Por consiguiente, la incorporación de un isótopo a un sitio del metabolismo o transformación enzimática ralentizará dichas reacciones alterando potencialmente el perfil farmacocinético o la eficacia con respecto al compuesto no isotópico.

#### Amidas. Esteres y Profármacos

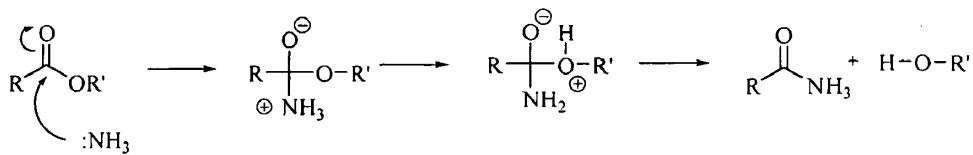
Los profármacos son derivados de un fármaco activo diseñado para mejorar algunas propiedades físicas o biológicas no deseables identificadas. Las propiedades físicas están generalmente relacionadas con la solubilidad (demasiada o no suficiente solubilidad en lípidos o en agua) o la estabilidad, mientras que las propiedades biológicas problemáticos incluyen el metabolismo demasiado rápido o la escasa biodisponibilidad que a su vez puede estar relacionada con una propiedad físicoquímica.

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

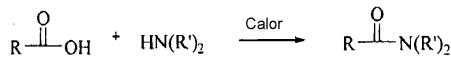
Los ésteres se pueden preparar a partir de sustratos que contienen un grupo hidroxilo o un grupo carboxi por medio de métodos generales conocidos por los expertos en la técnica. Las reacciones típicas de estos compuestos son sustituciones reemplazando a uno de los heteroátomos por otro átomo, por ejemplo:



Las amidas se pueden preparar a partir de sustratos que contienen ya sea un grupo amino o un grupo carboxi de una forma similar. Los ésteres también pueden reaccionar con aminas o amoniaco para formar amidas.



Otra forma de hacer amidas a partir de compuestos es calentar ácidos carboxílicos y aminas juntos.



- 5 Una realización de esta invención se refiere a compuestos o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles como inhibidores de las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, seleccionándose los compuestos entre  
 4-(4-{acetil[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- 10 4-(4-{benzilo[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-3'-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)bifenil-4-carboxamida;
- 15 N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-((fenilacetil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida;
- N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)-4'-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)bifenil-4-carboxamida;
- 20 N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-4'-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)bifenil-4-carboxamida;
- 4-(4-[(3-bromo-5-metiladamantan-1-il)methyl]piperazin-1-il)-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-[[3,5-dimetiladamantan-1-il]methyl]piperazin-1-il)benzamida;
- N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil)-4-(4-2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il]bencil)piperazin-1-il)benzamida;
- 25 N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil)-4-(4-2-octahidro-1H-4,7-metanoinden-5-ilamino)bencil)piperazin-1-il)benzamida;
- N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil)-4-4-2-[(1R,4R,6S)-5,5,6-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il]amino)bencil)piperazin-1-il)benzamida;
- 30 4-4-2-[(1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-en-3-il]methyl)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- 4-(4-[(1R,5R)-2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-en-3-il]methyl)piperazin-1-il)-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;
- 4-4-2-[(2-[(adamantan-2-il)methyl]amino)-5,5-dimetilciclohexil)methyl]piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- 35 4-4-2-[(5,5-dimetil-2-[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)ciclohexil)methyl]piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- 4-4-2-[(2-[(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)-5-nitrobencil]piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- 40 4-4-2-[(2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il)bencil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- 1-[adamantan-1-il]-4-2-4-4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil]carbamoi[fenil]piperazin-1-il)methyl]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;
- 4-4-2-2-(adamantan-1-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il)bencil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- 45 N-(adamantan-2-il)-6-metil-8-2-4-4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil]carbamoi[fenil]piperazin-1-il)methyl]fenil)imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida;
- 4-4-2-[(1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-en-2-il]bencil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil)-4-(4-2-5,5,6-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il)bencil)piperazin-1-il)benzamida;
- N-bencil-7,7-dimetil-2-2-4-4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil]carbamoi[fenil]piperazin-1-il)methyl]fenil)biciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxamida;
- 50 4-4-2-[(1R,5S)-8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]amino)bencil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil)benzamida;
- N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)methyl]amino)fenil)sulfonil)-4-4-2-[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)bencil)piperazin-1-il)benzamida;
- 55 4-4-2-3-azabicyclo[3,2,2]non-3-il)bencil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-

- ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;  
 N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[triciclo[4,3,1,1<sup>3,8</sup>]undec-4-en-4-il]bencil)piperazin-1-il})benzamida;
- 5 7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil)piperazin-1-il]metil]fenil}-N-fenilbiciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxamida;
- 7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil)piperazin-1-il]metil]fenil}-N-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]biciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxamida;
- 10 N-(adamantan-1-ilmetil)-7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil)piperazin-1-il]metil]fenil}biciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxamida;
- N-ciclopropil-7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil)piperazin-1-il]metil]fenil}biciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxamida;
- 15 7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil)piperazin-1-il]metil]fenil}biciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxilico;
- 4-[4-(2-{5-[8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}bencil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
- N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida;
- 20 4-{4-[adamantan-1-ilmetil)piperazin-1-il]-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
- 4-(4-{2-[adamantan-1-il]-2-oxoetil)piperazin-1-il]-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
- N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-{4-[{(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]piperazin-1-il}benzamida;
- 25 4-{4-[adamantan-1-il)piperazin-1-il]-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
- N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-{4-[3,5-dimetiladamantan-1-il]piperazin-1-il}benzamida;
- 4-(4-{2-[adamantan-1-il]etil)piperazin-1-il]-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida;
- N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4'-({(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}metil)bifenil-4-carboxamida;
- N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il]benciliden}piperidin-1-il)benzamida;
- 30 4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}bencil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
- 1-[adamantan-1-il]-4-{2-[4-{4-[({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil)piperidin-4-iliden}metil]fenil}-N,N-difenil-1H-pirazol-3-carboxamida;
- N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[octahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il(3-fenilpropanoil)amino]bencil)piperazin-1-il}benzamida;
- 35 4-[4-(2-{5-[8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}benciliden)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
- N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-[4-(4-{(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}benciliden)piperidin-1-il}benzamida;
- 40 N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-[4-(3-{(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}benciliden)piperidin-1-il}benzamida;
- 4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}benciliden)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida;
- 45 Composiciones farmacéuticas, Terapias Combinadas. Uso de compuestos, y Administración  
 Otra realización comprende composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención y un excipiente.
- 50 Otra realización más comprende el uso de un compuesto de esta invención para su uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención.
- 55 Otra realización más comprende el uso de un compuesto de esta invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en un mamífero que comprende administrar al mismo una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de esta invención.
- 60 Otra realización más se refiere a composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención.
- Otra realización más se refiere al uso de un compuesto de esta invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un paciente durante la cual se expresan proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.

- Otra realización más se refiere a composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención.
- Otra realización más se refiere al uso de un compuesto de esta invención para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención.
- Otra realización más se refiere a composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de enfermedades durante las cuales se expresan las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.
- Otra realización más se refiere al uso de un compuesto de esta invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad en un paciente durante la cual se expresan las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.
- Otra realización más se refiere a composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo, comprendiendo dichas composiciones un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.
- Otra realización más se refiere al uso de un compuesto de esta invención para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo en un paciente, comprendiendo dichos métodos administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de esta invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico adicional o más de un agente terapéutico adicional.
- Los metabolitos de los compuestos de esta invención, producidos por medio de procedimientos metabólicos in vitro o in vivo, también pueden tener utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas.
- Ciertos compuestos precursores que pueden ser metabolizados in vitro o in vivo para formar compuestos de esta invención también pueden tener utilidad para el tratamiento de enfermedades asociadas con la expresión de las proteínas Bcl-2 anti-apoptóticas.
- Los compuestos de esta invención pueden existir como sales de adición de ácidos, sales de adición de bases o zwitteriones. Las sales de los compuestos se preparan durante el aislamiento o después de la purificación de los compuestos. Las sales de adición de ácido de los compuestos son aquellas derivadas de la reacción de los compuestos con un ácido. Por ejemplo, se contempla que las sales acetato, adipato, alginato, bicarbonato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsufonato, digluconato, formiato, fumarato, glicerofosfato, glutamato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloruro, hidrobromuro, hidroyoduro, lactobionato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, fosfato, picrato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tricloroacético, trifluoroacético, paratoluenosulfonato y undecanoato de los compuestos y los profármacos de los mismos están abarcados por esta invención. Las sales de adición de bases de los compuestos son aquellas derivadas de la reacción de los compuestos con el hidróxido, carbonato o bicarbonato de cationes tales como litio, sodio, potasio, calcio, y magnesio.

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

- 5 Las cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de esta invención dependen del receptor del tratamiento, el trastorno que esté siendo tratado y la gravedad del mismo, la composición que contiene el compuesto, el tiempo de administración, la ruta de administración, la duración del tratamiento, la potencia del compuesto, su velocidad de aclaramiento y de si se administra conjuntamente o no otro medicamento. La cantidad de un compuesto de esta invención de esta invención utilizado para preparar una composición que se administra diariamente a un paciente en una sola dosis o en dosis divididas es de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosis individuales contienen estas cantidades o una combinación de submúltiplos de las mismas.
- 10
- 15 Los compuestos de esta invención se pueden administrar con o sin un excipiente. Los excipientes incluyen, por ejemplo, materiales encapsulantes o aditivos, tales como aceleradores de la absorción, antioxidantes, aglutinantes, tampones, agentes de recubrimiento, agentes colorantes, diluyentes, agentes disgragantes, emulsionantes, expansores, cargas, agentes aromatizantes, humectantes, lubricantes, perfumes, conservantes, propelentes, agentes de liberación, agentes esterilizantes, edulcorantes, solubilizantes, agentes de retención de humedad y mezclas de los mismos.
- 20
- 25 Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que se van a administrar por vía oral en forma de dosificación sólida incluyen, por ejemplo, agar, ácido algínico, hidróxido de aluminio, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, 1,3-butilenglicol, carbómeros, aceite de ricino, celulosa, acetato de celulosa, manteca de cacao, almidón de maíz, aceite de semilla de algodón, povidona entrecruzada, diglicéridos, etanol, etilcelulosa, laurato de etilo, oleato de etilo, ésteres de ácidos grasos, gelatina, aceite de germen, glucosa, glicerol, aceite de cacahuete, hidroxipropilmetylcelulosa, isopropanol, solución salina isotónica, lactosa, hidróxido de magnesio, estearato de magnesio, malta, manitol, monoglicéridos, aceite de oliva, aceite de cacahuete, sales de fosfato de potasio, almidón de patata, povidona, propilenglicol, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, carboximetilcelulosa sódica, sales de fosfato de sodio, laurilsulfato de sodio, sorbitol sódico, aceite de soja, ácidos esteáricos, fumarato de estearilo, sacarosa, tensioactivos, talco, goma de tragacanto, alcohol tetrahidrofurílico, triglicéridos, agua, y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que se va a administrar por vía oftálmica o por vía oral en formas de dosificación líquidas incluyen, por ejemplo, 1,3-butilenglicol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de algodón, etanol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, aceite de germen, aceite de cacahuete, glicerol, isopropanol, aceite de oliva, polietilenglicoles, propilenglicol, aceite de sésamo, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que se va a administrar por vía osmótica incluyen, por ejemplo, hidrocarburos clorofluorados, etanol, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que se van a administrar por vía parenteral incluyen, por ejemplo, 1,3-butanodiol, aceite de ricino, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, dextrosa, aceite de germen, aceite de cacahuete, liposomas, ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuete, solución de Ringer, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de soja, U.S.P. o solución isotónica de cloruro sódico, agua y mezclas de los mismos. Los excipientes para la preparación de composiciones que comprenden un compuesto de esta invención que se van a administrar vía rectal o vaginal incluyen, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, ceras y mezclas de los mismos.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- Se espera que los compuestos sean útiles cuando se utilizan con agentes alquilantes, inhibidores de la angiogénesis, anticuerpos, antimetabolitos, antimitóticos, antiproliferativos, antivirales, inhibidores de quinasa Aurora, otros inhibidores promotores de la apoptosis (por ejemplo, Bcl-xL, Bcl-w y Bfl-1), activadores de la ruta del receptor de muerte, inhibidores de la quinasa Bcr-Abl, anticuerpos BiTE (Acoplador de Células T Bi-específico), productos conjugados de anticuerpo-fármaco, modificadores de la respuesta biológica, inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina, inhibidores del ciclo celular, inhibidores de la ciclooxygenasa-2, DVD, inhibidores de los receptores homólogos del oncogén de la leucemia viral (ErbB2), inhibidores de factores de crecimiento, inhibidores de la proteína de choque térmico (HSP)-90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), terapias hormonales, agentes inmunológicos, inhibidores de inhibidores de proteínas de apoptosis (IAP), antibióticos intercalantes, inhibidores de quinasa, inhibidores de cinesina, inhibidores de Jak2, inhibidores de la diana de mamíferos de rapamicina, microARN, inhibidores de quinasa reguladas por señales extracelulares activadas por mitógenos, proteínas de unión multivalentes, fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de poli ADP (adenosina difosfato)-ribosa polimerasa (PARP), agentes quimioterapéuticos de platino, inhibidores de la quinasa tipo polo (PLK), fosfoinositido-3-quinasa (PI3K), inhibidores de proteosoma, análogos de purina, análogos de pirimidina, inhibidores de tirosina quinasa del receptor, alcaloides retinoides/deltoides de plantas, ácidos ribonucleicos inhibidores pequeños (ARNip), inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores de la ubiquitina ligasa, y similares, y combinados con uno o más de estos agentes.

Los anticuerpos BiTE son anticuerpos biespecíficos que dirigen las células T para atacar las células cancerosas

- mediante la unión simultánea a las dos células. La célula T ataca a continuación a la célula cancerosa diana. Los ejemplos de anticuerpos BiTE incluyen adecatumumab (Micromet MT201), blinatumomab (Micromet MT103) y similares. Sin estar limitados por la teoría, uno de los mecanismos por los cuales las células T inducen la apoptosis de la célula cancerosa diana es mediante la exocitosis de componentes de gránulos citolíticos, que incluyen la perforina y la granzima B. En este sentido, se ha demostrado que Bcl-2 atenúa la inducción de apoptosis tanto por perforina como por granzima B. Estos datos sugieren que la inhibición de Bcl-2 podría potenciar los efectos citotóxicos inducidos por las células T cuando se dirigen a las células cancerosas (V.R. Sutton, D. L. Vaux y J. A. Trapani, *J. de Immunology* 1997, 158 (12), 5783).
- 5 Los ARNip son moléculas que tienen bases de ARN endógenas o nucleótidos modificados químicamente. Las modificaciones no suprimen la actividad celular, sino más bien confieren mayor estabilidad y/o aumento de la potencia celular. Los ejemplos de las modificaciones químicas incluyen grupos fosforotioato, 2'-desoxinucleótidos, ribonucleótidos que contienen 2'-OCH<sub>3</sub>, 2'-F-ribonucleótidos, 2'-metoxietilribonucleótidos, combinaciones de los mismos y similares. El ARNip puede tener diferentes longitudes (p. ej., 10-200 bps) y estructuras (p. ej., horquillas, cadenas sencillas/dobles, protuberancias, muescas/huecos, emparejamientos erróneos) y se procesan en las células para proporcionar el silenciamiento génico activo. Un ARNip de doble hebra (ARNdh) puede tener el mismo número de nucleótidos en cada hebra (extremos romos) o extremos asimétricos (salientes). El saliente de 1-2 nucleótidos puede estar presente en la cadena efectora y/o antisentido, así como presente en los extremos 5' y/o 3' de una hebra dada. Por ejemplo, se ha demostrado que los ARNip dirigidos a Mcl-1 mejoran la actividad de ABT-263, (es decir, N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida) o ABT-737 (es decir, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida) en múltiples líneas celulares tumorales (Tse et. al, *Cancer Research* 2008, 68 (9), 3421y sus referencias).
- 10 25 Las proteínas de unión multivalentes son proteínas de unión que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Las proteínas de unión multivalentes están diseñadas para tener tres o más sitios de unión a antígeno y generalmente no son anticuerpos de origen natural. El término "proteína de unión multiespecífica" significa una proteína de unión capaz de unirse a dos o más dianas relacionadas o no relacionadas. Las proteínas de unión de dominio variable dual (DVD) son proteínas de unión a proteínas de unión tetravalentes o multivalentes que comprenden dos o más sitios de unión a antígeno. Tales DVD pueden ser monoespecíficas (es decir, capaces de unirse a un antígeno) o multiespecíficas (es decir, capaces de unirse a dos o más antígenos). Las proteínas de unión de DVD que comprenden dos polipéptidos de DVD de cadena pesada y dos polipéptidos de DVD de cadena ligera son conocidas 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 al antígeno. Cada sitio de unión comprende un dominio variable de cadena pesada y un dominio variable de cadena ligera con un total de 6 CDR que participan en la unión al antígeno por sitio de unión al antígeno. Los DVD multiespecíficos incluyen proteínas de unión con DVD que se unen a DLL4 y VEGF, o C-met y EGFR o ErbB3 y EGFR.
- 15 30 35 40 45 50 55 60 Los agentes alquilantes incluyen altretamina, AMD-473, AP-5280, apaziquona, bendamustina, brostalicina, busulfán, carbocuona, carmustina (BCNU), clorambucilo, CLORETAZINE® (laromustina, VNP 40101M), ciclofosfamida, dacarbazine, estramustina, fotemustina, glufosfamida, ifosfamida, KW-2170, lomustina (CCNU), mafosfamida, melfalán, mitobronitol, mitolactol, nimustina, N-oxido de mostaza nitrogenada, ranimustina, temozolomida, tiotepa, TREANDA® (bendamustina), treosulfano, rofosfamida y similares.
- Los inhibidores de la angiogénesis incluyen inhibidores de la tirosina quinasa del receptor específico de endotelio (Tie-2), inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidores del receptor del factor 2 de crecimiento de tipo insulínico (IGFR-2), inhibidores de metaloproteinasa-2 de la matriz (MMP-2), inhibidores metaloproteinasa-9 de la matriz (MMP-9), inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), análogos de trombospondina, inhibidores de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y similares.
- Los antimetabolitos incluyen ALIMTA® (pemetrexed disódico, LY231514, MTA), 5-azacitidina, XELODA® (capecitabina), carmofur, LEUSTAT® (cladribina), clofarabina, citarabina, ocfosfato de citarabina, arabinósido de citosina, decitabina, deferoxamina, doxifluridina, eflornitina, EICAR (5-etinil-1-β-D-ribofuranosilimidazol-4-carboxamida), enocitabina, etnilecitidina, fludarabina, 5-fluorouracilo solo o combinado con leucovorina, GEMZAR® (gemcitabina), hidroxiurea, ALKERAN® (melfalán), mercaptopurina, ribósido de 6-mercaptopurina, metotrexato, ácido micofenólico, nelarabina, nolatrexed, ocfosfato, pelitrexol, pentostatina, raltitrexed, ribavirina, triapina, trimetrexato, S-I, tiazofurina, tegafur, TS-1, vidarabina, UFT y similares.
- Los antivirales incluyen ritonavir, hidroxicitrinoquina y similares.
- Los inhibidores de Aurora quinasa incluyen ABT-348, AZD-1152, MLN-8054, VX-680, inhibidores de quinasa específicos de Aurora A, inhibidores de quinasa específicos de Aurora B y pan-inhibidores de quinasa Aurora y

similares.

- 5 Los inhibidores de proteínas Bcl-2 incluyen AT-101 ((-)gosipol), GENASENSE<sup>®</sup> (G3139 u oblimersen (oligonucleótido antisentido dirigido a Bcl-2)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-cloro(1,1'-bifenil)-2-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(dimetilamino)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida) (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-clorofenil)-5,5-dimetil-1-ciclohex-1-en-1-il)metil)piperazin-1-il)benzoil)-4-(((1R)-3-(morfolin-4-il)-1-((fenilsulfanil)metil)propil)amino)-3-((trifluorometil)sulfonil)bencenosulfonamida (ABT-263), GX-070 (obatoclax) y similares.
- 10 Los inhibidores de la quinasa Bcr-Abl incluyen DASATINIB<sup>®</sup> (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.
- 15 Los inhibidores de COX-2 incluyen ABT-963, ARCOXIA<sup>®</sup> (etoricoxib), BEXTRA<sup>®</sup> (valdecoxib), BMS347070, CELEBREX<sup>®</sup> (celecoxib), COX-189 (lumiracoxib), 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.
- 20 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.
- 25 Los inhibidores del receptor ErbB2 incluyen CP-724-714, CI-1033 (canertinib), HERCEPTIN<sup>®</sup> (trastuzumab), TYKERB<sup>®</sup> (lapatinib), OMNITARG<sup>®</sup> (2C4, petuzumab), TAK-165, GW-572016 (ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2 (vacuna de HER2), APC-8024 (vacuna de HER-2), anticuerpo biespecífico anti-HER2/neu, B7.her2IgG3, anticuerpos biespecíficos trifuncionales AS HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 y similares.
- 30 Los inhibidores de la histona desacetilasa incluyen depsipeptido, LAQ-824, MS-275, trapoxina, ácido hidroxámico suberoilaniida (SAHA), TSA, ácido valproico y similares.
- 35 Los inhibidores de HSP-90 incluyen 17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, geldanamicina, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB<sup>®</sup> (anticuerpo recombinante humano contra HSP-90), NCS-683664, PU24FCI, PU-3, radicicol, SNX-2112, STA-9090 VER49009 y similares.
- 40 Los inhibidores de los inhibidores de las proteínas de la apoptosis incluyen HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, BPN-242 y similares.
- 45 Los productos conjugados de fármacos de anticuerpos incluyen anti-CD22-MC-MMAF, anti-CD22-MC-MMAE, anti-CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75 y similares.
- Los activadores de ruta del receptor de muerte incluyen TRAIL, anticuerpos u otros agentes que se dirigen a los receptores TRAIL o de muerte (por ejemplo, DR4 y DR5) tales como Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762 y trastuzumab.
- 50 Los inhibidores de cinesina incluyen inhibidores de Eg5 tales como AZD4877, ARRY-520; inhibidores de CENPE tales como GSK923295A y similares.
- 55 Los inhibidores de JAK-2 incluyen CEP-701 (lesaurtinib), XL019 e INCB018424 y similares.
- 60 Los inhibidores de MEK incluyen ARRY-142886, ARRY-438162 PD-325901, PD-98059 y similares.
- Los inhibidores de mTOR incluyen AP-23573, CCI-779, everolimus, RAD-001, rapamicina, temsirolimus, inhibidores de TORC1/TORC2 competitivos con ATP, incluyendo PI-103, PP242, PP30, Torin 1 y similares.
- Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos incluyen AMIGESIC<sup>®</sup> (salsalato), DOLOBID<sup>®</sup> (diflunisal), MOTRIN<sup>®</sup> (ibuprofeno), ORUDIS<sup>®</sup> (cetoprofeno), RELAFEN<sup>®</sup> (nabumetona), FELDEN<sup>®</sup> (piroxicam), crema de ibuprofeno, ALEVE<sup>®</sup> (naproxeno) y NAPROSYN<sup>®</sup> (naproxeno), VOLTAREN<sup>®</sup> (diclofenaco), INDOCIN<sup>®</sup> (indometacina), CLINORIL<sup>®</sup> (sulindac), TOLECTIN<sup>®</sup> (tolmetina), LODINE<sup>®</sup> (etodolaco), TORADOR<sup>®</sup> (cetorolaco), DAYPRO<sup>®</sup> (oxaprozina) y similares.
- Los inhibidores de PDGFR incluyen C-451, CP-673, CP-868596 y similares.
- Los agentes quimioterapéuticos de platino incluyen cisplatino, ELOXATIN<sup>®</sup> (oxaliplatino) eptaplatino, lobaplatino,

nedaplatino, PARAPLATIN® (carboplatino), satraplatino, picoplatino y similares.

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

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

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

- 10 Los inhibidores de VEGFR incluyen AVASTIN® (bevacizumab), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (una ribozima que inhibe la angiogénesis (Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) y Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547.632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR® (sorafenib, BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), vatalanib (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (sunitinib, SU-11248), trampa de VEGF, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), GA101, ofatumumab, ABT-806 (MAB-806), anticuerpos específicos de ErbB3, anticuerpos específicos de BSG2, anticuerpos específicos de DLL4 y anticuerpos específicos de C-met, y similares.

- 15 Los antibióticos incluyen antibióticos intercalantes aclarrubicina, actinomicina D, amrubicina, anamicina, adriamicina, BLENOXANE® (bleomicina), daunorrubicina, CAELYX® o MYOCET® (doxorubicina liposomal), elsamitrucina, epirubicina, glarbuicina, ZAVEDOS® (idarrubicina), mitomicina C, nemorubicina, neocarzinostatina, peplomicina, pirarrubicina, rebecamicina, estimalámero, estreptozocina, VALSTAR® (valrrubicina), zinostatina y similares.

- 20 Los inhibidores de la topoisomerasa incluyen aclarrubicina, 9-aminocamtotecina, amonafida, amsacrina, becatecarina, belotecán, BN-80915, CAMPTOSAR® (hidrocloruro de irinotecán), camptotecina, CARDIOXANE® (dexrazoxina), diflomotecán, edotecarina, ELLENCE® o Pharmorubicin® (epirubicina), etopósido, exatecán, 10-hidroxicamtotecina, gimatecán, lurtotecán, mitoxantrona, oratecina, pirarbucina, pixantrona, rubitecán, sobuzoxano, SN-38, taflupósido, topotecán y similares.

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

- 30 Las terapias hormonales incluyen ARIMIDEX® (anastrozol), AROMASIN® (exemestano), arzoxifeno, CASODEX® (bicalutamida), CETROTIDE® (cetrorelix), degarelix, desloreliна, DESOPAN® (trilostano), dexametasona, DROGENIL® (flutamida), EVISTA® (raloxifeno), AFEMA™ (fadrozol), FARESTON® (toremifeno), FASLODEX® (fulvestrant), FEMARA® (letrozol), formestano, glucocorticoides, HECTOROL® (doxercalciferol), RENAGEL® (carbonato de sevelámero), lasofoxifeno, acetato de leuprorida, MEGACE® (megesterol), MIFEPREX® (mifepristona), NILANDRON™ (nilutamida), NOLVADEX® (citrato de tamoxifeno), PLENAXIS™ (abarelix), prednisona, PROPECIA® (finasterida), rilostane, SUPREFACT® (busserelina), TRELSTAR® (hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH)), VANTAS® (implante de Histrelina), VETORYL® (trilostano o modrastano), ZOLADEX® (fosrelina, goserelina) y similares.

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

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

- 45 Los alcaloides vegetales incluyen, pero no se limitan a, vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina y similares.

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

- 55 Los ejemplos de los agentes inmunológicos incluyen interferones y otros agentes que aumentan la inmunidad. Los interferones incluyen interferón alfa, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón beta, interferón gamma-1a, ACTIMMUNE® (interferón gamma-1b) o interferón gamma-n1, combinaciones de los mismos y similares. Otros agentes incluyen ALFAFERONE®, (IFN- $\alpha$ ), BAM-002 (glutación oxidado), BEROMUN® (tasonermina), BEXXAR® (tositumomab), CAMPATH® (alemtuzumab), CTLA4 (antígeno 4 de linfocitos citotóxicos), dacarbazine, denileuquina, epratuzumab, GRANOCYTE® (lenograstim), lentinano, interferón leucocitario alfa, imiquimod, MDX-010 (anti-CTLA-4), vacuna contra el melanoma, mitumomab, molgramostim, MYLOTARG™ (gemtuzumab ozogamicina), NEUPOGEN® (filgrastim), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y-muHMG1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargramostim, sizofilan, teceleuquina, THERACYS® (Bacillus Calmette-Guerin), ubenimex, VIRULIZIN® (agente immunoterapéutico, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (sustancia específica de Maruyama (SSM)), WF-10 (tetraclorodecaoxido (TCDO)), PROLEUKIN® (aldesleukina), ZADAXIN® (timafasina), ZENAPAX® (dacizumab), ZEVALIN® (90Y-ibritumomab tiuxetano) y similares.

Los modificadores de la respuesta biológica son agentes que modifican los mecanismos de defensa de los organismos vivos o respuestas biológicas, tales como la supervivencia, el crecimiento o la diferenciación de células de tejido para dirigirlos a tener actividad anti-tumoral e incluyen crestina, lentinano, sizofirano, picibanilo PF-3512676 (CpG 8954), ubenimex y similares.

- 5 Los análogos de pirimidina incluyen citarabina (ara C o Arabinósido C), arabinósido de citosina, doxifluridina, FLUDARA® (fludarabina), 5-FU (5-fluorouracilo), floxuridina, GEMZAR® (gemcitabina), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (troxacicatina triacetiluridina) y similares.
- 10 Los análogos de la purina incluyen LANVIS® (tioguanina) y PURI-NETHOL® (mercaptopurina).
- 15 Los agentes antimitóticos incluyen batabulina, epotilona D (KOS-862), N-(2-((4-hidroxifenil)amino)piridin-3-il)-4-metoxibencenosulfonamida, ixabepilona (BMS 247550), paclitaxel, TAXOTERE® (docetaxel), PNU100940 (109881), patupilona, XRP-9881 (larotaxel), vinflunina, ZK-EPO (epotilona sintética) y similares.
- 15 Los inhibidores de la ubiquitina ligasa incluyen inhibidores de MDM2, tales como nutlinas, inhibidores de NEDD8 tales como MLN4924 y similares.
- 20 Los compuestos de esta invención también se pueden utilizar como radiosensibilizadores que mejoran la eficacia de la radioterapia. Los ejemplos de radioterapia incluyen radioterapia de haz externo, teleterapia, braquiterapia y radioterapia de fuente sellada, no sellada y similares.
- 25 Adicionalmente, los compuestos de esta invención se pueden combinar con otros agentes quimioterapéuticos tales como ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (inhibidor de farnesil transferasa), ADVEXIN® (vacuna de Ad5CMV-p53), ALTOCOR® O MEVACOR® (lovastatina), Ampligen® (poli I: poli C12U, un ARN sintético), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (ácido pamidrónico), arglabinA, L-asparaginasa, atamestano (1-metil-3,17-diona-androsta-1,4-dieno), AVAGE® (tazaroteno), AVE-8062 (derivado de combrestatina) BEC2 (mitumomab), caquectina o caquexina (factor de necrosis tumoral), canavaxina (vacuna), CEAVAC® (vacuna contra el cáncer), CELEUK® (celmoleuquina), CEPLENE® (dihidrocloruro de histamina), CERVARIX® (vacuna del virus del papiloma humano), CHOP® (C: CYTOXAN® (ciclofosfamida); H: ADRIAMICINA® (hidroxidoxorrubicina); O: Vincristina (ONCOVIN®); P: prednisona), CYPAT™ (acetato de ciproterona), combrestatina A4P, DAB(389)EGF (dominios catalíticos y de translocación de la toxina diftérica fusionados mediante un conector de His-Ala al factor de crecimiento epidérmico humano) o TransMID-107R™ (toxinas de la difteria), dacarbazine, dactinomicina, ácido 5,6-dimetixantenona-4-acético (DMXAA), eniluracilo, EVIZON™ (lactato de escualamina), DIMERICINE® (Loción liposomal T4N5), discodermolida, DX-8951f (mesilato de exatecán), enzastaurina, EPO906 (epitolina B), GARDASIL® (vacuna recombinante del virus del papiloma humano (Tipos 6, 11, 16, 18)) tetravalente, GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (vacuna de producto conjugado de gangliósido), GVAX® (vacuna contra el cáncer de próstata), halofuginona, histerelina, hidroxicarbamida, ácido ibandrónico, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), exotoxina pseudomonas de IL-13, interferón- $\alpha$ , interferón- $\gamma$ , JUNOVAN™ o MEPACT™ (mifamurtida), lonafarnib, 5,10-metilentetrahidrofolato, miltefosina (hexadecilfosfocolina), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (glucuronato trimetrexato), NIPENT® (pentostatina), ONCONASE® (una enzima ribonucleasa), ONCOPHAGE® (tratamiento de vacuna contra el melanoma), ONCOVAX® (Vacuna de IL-2), ORATHECINT™ (rubitecán), OSIDEM® (fármaco celular basado en anticuerpo), OVAREX®MAb (anticuerpo monoclonal murino), paclitaxel, PANDIMEX™ (saponinas de aglicona de ginseng que comprenden 20(S)protopanaxadiol (APPD) y 20(S) protopanaxatriol (aPPT)), panitumumab, PANVAC®-VF (Vacuna contra el cáncer en fase de investigación), pegaspargasa, PEG interferón A, fenoxodiol, procarbazina, rebimastat, REMOVAB® (catumaxomab), REVLIMID® (lenalidomida), RSR13 (efaproxiral), SOMATULINE® LA (lanreótida), SORIATANE® (acitretina), estaurosponina (Streptomyces staurospongiae), talabostat (PT100), TARGRETIN® (bexaroteno), TAXOPREXIN® (DHA-paclitaxel), TELCYTA® (canfosfamida, TLK286), temilifeno, TEMODAR® (temozolomida), tesmilifeno, talidomida, THERATOPE® (STN-KLH), Thymitaq (dihidrocloruro de 2-amino-3,4-dihidro-6-metil-4-oxo-5-(4-piridiltio)quinazolina), TNFERADE™ (adenovector: portador de ADN que contiene el gen para el factor  $\alpha$  de necrosis tumoral), TRACLEER® o ZAVESCA® (bosentano), tretinoína (Retin-A), tetrandrina, TRISENOX® (trióxido de arsénico), VIRULIZIN®, ucraina (derivado de alcaloides de la planta celidonia mayor), vitaxina (anticuerpo anti-alfavbeta3), XCYTRIN® (gadolínio motexafin), XINLAY™ (atrasentano), XYOTAX™ (poliglumex paclitaxel), YONDELIS® (trabectedina), ZD-6126, ZINECARD® (dexrazoxano), ZOMETA® (ácido zoledrónico), zorrubicina y similares.

#### Determinación de la Actividad Biológica

- 60 Los ensayos para la inhibición de las proteínas de la familia Bcl-2, utilizando Bcl-xL como ejemplo representativo, se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos de la presente invención se diluyeron en DMSO a concentraciones entre 10 M y 10 pM y se introdujeron en cada celda de la placa. Una mezcla que totalizaba 125 L por pocillo de tampón de ensayo (tampón de fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, NaCl 50 mM, Pluronic F-68 al 0,05%), proteína BCL-X<sub>L</sub> 6 nM (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en Science 1997, 275, 983-986), péptido BAD marcado con fluoresceína 1 nM (adquirido de Synpep, CA), y la solución en DMSO del

compuesto de la presente invención se sacudió durante 2 minutos y se colocó en un Analyst L JL (L JL Bio Systems, CA). Se utilizaron un control negativo (DMSO, péptido BAD 15 nM, tampón de ensayo) y un control positivo (DMSO, péptido BAD 15 nM, BCL-X<sub>L</sub> 30 nM, tampón de ensayo) para determinar el rango del ensayo. La polarización se midió a temperatura ambiente utilizando una lámpara Fluorescente continua (excitación 485 nm, emisión 530 nm). El valor de K<sub>i</sub> se calculó directamente a partir del valor mP mediante Microsoft Excel.

Los ensayos para determinar la inhibición de Bcl-2 se realizaron en placas de microtitulación de 96 pocillos. Los compuestos de la presente invención se diluyeron en DMSO a concentraciones entre 10 M y 10 pM y se introdujeron en cada pocillo de la placa. Una mezcla que totalizaba 125 µL por pocillo de tampón de ensayo (tampón de fosfato 20 mM (pH 7,4), EDTA 1 mM, PF-68 al 0,05%), proteína Bcl-2 10 nM (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en PNAS 2001, 98, 3012-3017), péptido BAX marcado con fluoresceína 1 nM (de preparación propia), y la solución en DMSO del compuesto de la presente invención se agitó durante 2 minutos y se colocó en un L JL Analyst (L JL Bio Systems, CA). La polarización se midió a temperatura ambiente utilizando una lámpara continua de fluoresceína (excitación 485 nm, emisión 530 nm). Los valores de K<sub>i</sub> se calcularon utilizando Microsoft Excel.

Las constantes de inhibición (K<sub>i</sub>) Para los compuestos de acuerdo con la invención se muestran en la Tabla 1 a continuación. Cuando la K<sub>i</sub> para un compuesto se representa como ">" (mayor que) un cierto valor numérico, se pretende significar que el valor de la afinidad de unión es mayor que los límites de detección del ensayo utilizado. Cuando la K<sub>i</sub> para un compuesto se representa como "<" (menor que) un cierto valor numérico, se pretende significar que el valor de la afinidad de unión es menor que el límite de detección del ensayo utilizado.

Tabla 1. K<sub>i</sub> de unión de Bcl-2 mediante FPA (µM)

Ejemplo Núm,	K <sub>i</sub> Bcl-2 FPA 11pt (uM)	Ejemplo Núm,	K <sub>i</sub> Bcl-2 FPA 11pt (uM)
*1	0,174	44	> 6,245
2	0,22	45	0,079
3	0,065	46	0,033
4	0,19089	47	0,066928
5	0,059174	48	1,388
6	0,15496	49	0,342
7	1,2644	50	3,556
*8	0,084635	51	1,049
*9	<0,020	52	1,392
*10	<0,020	53	0,84492
*11	1,3044	54	> 9,7305
12	0,3038	55	0,35156
13	0,60807	56	<0,020
*14	0,047406	57	0,13387
15	<0,020	58	> 18,674
16	0,039706	59	0,066678
17	0,030083	60	0,50423
18	<0,020	61	<0,020
19	0,6035	62	0,28077
20	> 51,897	63	0,27762
21	5,5988	64	1,4727
22	0,031403	65	0,9281
23	<0,020	66	0,0078655
24	2,2651	67	4,0442
25	0,97859	68	0,092644

Ejemplo Núm,	Ki Bcl-2 FPA 11pt (uM)	Ejemplo Núm,	Ki Bcl-2 FPA 11pt (uM)
26	1,1655	69	0,78864
27	0,027114	70	0,03537
28	0,029579	71	<0,020
*29	0,35402	72	0,28748
30	0,29489	73	0,093189
31	0,031861	74	0,10238
32	0,091893	75	0,25081
33	<0,020	76	nd
34	0,047684	77	nd
35	0,021652	78	nd
36	0,12146	79	1,42
37	0,16544	80	1,303
38	0,14942	81	4,726
39	2,9135	82	2,18
40	0,054683	83	> 6,245
*41	5,186	84	2,378
*42	2,479	85	2,878
*43	> 6,245		
<b>*Comparativo</b>			

La constante de inhibición ( $K_i$ ) es la constante de disociación de un complejo enzima-inhibidor o un complejo de proteína/molécula pequeña, en donde la molécula pequeña está inhibiendo la unión de una proteína a otra proteína. De manera que una gran valor de  $K_i$  indica una baja afinidad de unión y un pequeño valor de  $K_i$  indica una alta afinidad de unión.

5

Estos datos inhibidores demuestran la utilidad de los compuestos que tienen la fórmula (I) como inhibidores de la proteína anti-apoptótica Bcl-2.

10 Se espera que, debido a que los compuestos de esta invención se unen a Bcl-2, que también tendrían utilidad como aglutinantes para las proteínas anti-apoptóticas que tienen una estrecha homología estructural con Bcl-2, tales como, por ejemplo, las proteínas Bcl-X<sub>L</sub>, Bcl-w, Mcl-1 y Bfl-1/A1 anti-apoptóticas.

15 La implicación de las proteínas Bcl-2 en el cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, neoplasias malignas linfoides con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas, leucemia linfocítica crónica, mieloma, cáncer de próstata, cáncer de bazo, y similares se describe en la solicitud PCT de propiedad común US 2004/36770, publicado como documento WO 2005/049593, y la solicitud PCT US 2004/37911, publicado como documento WO 2005/024636.

20 La implicación de las proteínas Bcl-2 en las enfermedades inmunitarias y autoinmunitarias se describe en Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110(3), 584-90; Blood 2000, 95(4), 1283-92; y New England Journal of Medicine 2004, 351(14), 1409-1418.

25 La implicación de las proteínas Bcl-2 en la artritis se describe en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos de propiedad común con el Núm. de Serie 60/988.479.

30 La implicación de las proteínas Bcl-2 en el rechazo del trasplante la médula ósea se describe en la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos de propiedad común con el Núm. de Serie 11/941.196.

La expresión en exceso de las proteínas Bcl-2 se correlaciona con la resistencia a la quimioterapia, el resultado

- clínico, la progresión de la enfermedad, el pronóstico global o una combinación de los mismos en diversos tipos de cáncer y trastornos del sistema inmunológico. Los cánceres incluyen, pero no se limitan a, tipos de tumores hematológicas y sólidos tales como neuroma acústico, leucemia aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda (monocítica, mieloblástica, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, mielomonocítica y promielocítica), leucemia de células T aguda, carcinoma de células basales, carcinoma del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama (incluyendo el cáncer de mama positivo para receptores de estrógeno), carcinoma broncogénico, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, condrosarcoma, cordoma, coriocarcinoma, leucemia crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica (granulocítica), leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, cistoadenocarcinoma, cambios dis proliferativos (displasias y metaplasias), carcinoma embrionario, cáncer de endometrio, endoteliosarcoma, ependimoma, carcinoma epitelial, eritroleucemia, cáncer de esófago, cáncer de mama positivo a receptores de estrógeno, trombocitemia esencial, tumor de Ewing, fibrosarcoma, carcinoma gástrico, cáncer testicular de células germinales, enfermedad trofoblástica gestacional, glioblastoma, cáncer de cabeza y cuello, enfermedad de la cadena pesada, hemangioblastoma, hepatoma, cáncer hepatocelular, cáncer de próstata insensible a hormonas, leiomiosarcoma, liposarcoma, cáncer de pulmón (incluyendo el cáncer de pulmón de células pequeñas y el cáncer de pulmón de células no pequeñas), linfangioendotelio-sarcoma, linfangiosarcoma, leucemia linfoblástica, linfoma (linfoma, incluyendo linfoma difuso de células B, linfoma folicular, linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin), tumores malignos y trastornos hiperproliferativos de la vejiga, mama, colon, pulmón, ovarios, páncreas, próstata, piel y útero, neoplasias malignas linfoideas con origen en células T o células B, leucemia, carcinoma medular, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, mieloma múltiple, leucemia mielógena, mieloma, mixosarcoma, neuroblastoma, oligodendrogloma, cáncer oral, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, adenocarcinomas papilares, carcinoma papilar, linfoma periférico de células T, pinealoma, policitemia vera, cáncer de próstata (incluyendo cáncer de próstata insensible (refractario) a hormonas), cáncer rectal, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumores sólidos (carcinomas y sarcomas), cáncer de estómago, carcinoma de células escamosas, sinovioma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, cáncer testicular (incluyendo cáncer testicular de las células germinales), cáncer de tiroides, macroglobulinemia de Waldenström, tumores testiculares, cáncer de útero, tumor de Wilm y similares.
- 30 También se espera que los compuestos de esta invención inhibirían el crecimiento de las células que expresan las proteínas Bcl-2 derivadas de un cáncer o neoplasia pediátricos incluyendo rabdomiosarcoma embrionario, la leucemia linfoblástica aguda pediátrica, leucemia mielógena aguda pediátrica, rabdomiosarcoma alveolar pediátrico, ependimoma anaplásico pediátrico, linfoma de células grandes anaplásico pediátrico, meduloblastoma anaplásico pediátrico, tumor teratoide/rabdoide del sistema nervioso central pediátrico atípico, leucemia aguda bifenotípica pediátrica, linfoma de Burkitt pediátrico, cáncer pediátrico de la familia de tumores de Ewing como tumores neuroectodérmicos primitivos, tumor de Wilm anaplásico difuso pediátrico, tumor de Wilm de histología favorable pediátrico, glioblastoma pediátrico, meduloblastoma pediátrico, neuroblastoma pediátrico, mielocitomatosis derivada de neuroblastoma pediátrico, cánceres de células pre-B pediátrico (tales como la leucemia), psteosarcoma pediátrico, tumor de riñón rabdoide pediátrico, rabdomiosarcoma pediátrico, y cánceres de células T pediátricos tales como el linfoma y el cáncer de piel y similares.

Los trastornos autoinmunitarios incluyen el síndrome de enfermedad de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, anemia hemolítica, enfermedades inflamatorias, y trombocitopenia, enfermedad inmunitaria aguda o crónica asociada con trasplante de órganos, enfermedad de Addison, enfermedades alérgicas, alopecia, alopecia areata, enfermedad ateromatosa/arteriosclerosis, atherosclerosis, artritis (incluyendo osteoartritis, artritis crónica juvenil, artritis séptica, artritis de Lyme, artritis psoriásica y artritis reactiva), enfermedad ampollosa autoinmunitaria, abetalipoproteinemia, enfermedades relacionadas con la inmunodeficiencia adquirida, enfermedad inmunitaria aguda asociada con trasplante de órganos, acrocanosis adquirida, procesos parasíticos o infecciosos agudos y crónicos, pancreatitis aguda, insuficiencia renal aguda, fiebre reumática aguda, mielitis transversa aguda, adenocarcinomas, latidos ectópicos aéreos, síndrome de dificultad respiratoria del adulto (agudo), complejo de demencia por SIDA, cirrosis alcohólica, lesión hepática inducida por el alcohol, hepatitis inducida por alcohol, conjuntivitis alérgica, dermatitis de contacto alérgica, rinitis alérgica, alergia y asma, rechazo de alojamientos, deficiencia de alfa-1-antitripsina, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, anemia, angina de pecho, espondilitis anquilosante asociada con la enfermedad pulmonar, degeneración de las células del cuerno anterior, citotoxicidad mediada por anticuerpos, síndrome antifosfolípido, reacciones de hipersensibilidad anti-receptor, aneurismas aórticos y periféricos, disección aórtica, hipertensión arterial, arteriosclerosis, fístula arteriovenosa, artropatía, astenia, asma, ataxia, alergia atópica, fibrilación auricular (sostenida o paroxística), flutter auricular, bloqueo auriculoventricular, hipotiroidismo autoinmunitario atrófico, anemia hemolítica autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria, hepatitis autoinmunitaria tipo-1 (hepatitis autoinmunitaria clásica o lupoide), hipoglucemia de etiología autoinmunitaria, neutropenia autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, enfermedad autoinmunitaria de la tiroideas, linfoma de células B, rechazo de injerto de hueso, rechazo de trasplante de médula ósea (BMT), bronquiolitis obliterante, bloqueo de rama, quemaduras, caquexia, arritmias cardíacas, síndrome de aturdimiento cardiaco, tumores cardíacos, cardiomiopatía, respuesta de inflamación por derivación cardiopulmonar, rechazo de trasplante de cartílago, degeneraciones corticales cerebelares, trastornos del cerebelo, taquicardia

auricular caótica o multifocal, trastornos asociados a quimioterapia, clamidia, coleostasis, 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 colorrectal variada común (hipogammaglobulinemia variable común), conjuntivitis, enfermedad asociada a enfermedad pulmonar intersticial del tejido conectivo, dermatitis de contacto, anemia hemolítica positiva de Coombs, cor pulmonale, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, hepatitis autoinmunitaria criptogénica, alveolitis fibrosante criptogénica, sepsis con cultivo negativo, fibrosis quística, trastornos asociadas a la terapia con citoquinas, enfermedad de Crohn, demencia pugilística, enfermedades desmielinizantes, fiebre hemorrágica del dengue, dermatitis, dermatitis esclerodermia, enfermedades dermatológicas, dermatomiositis/polimiositis asociada a enfermedad pulmonar, diabetes, enfermedad arteriosclerótica diabética, diabetes mellitus, enfermedad por cuerpos de Lewy difusa, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía dilatada congestiva, lupus eritematoso discoide, trastornos de los ganglios basales, coagulación intravascular diseminada, síndrome de Down en la mediana edad, enfermedad pulmonar intersticial inducida por fármacos, hepatitis inducida por fármacos, trastornos del movimiento inducidos por fármacos inducidos por fármacos que bloquean los receptores de dopamina del SNC, sensibilidad a los 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 pulmonar fibrótica, sepsis por hongos, gangrena gaseosa, úlcera gástrica, arteritis de células gigantes, nefritis glomerular, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, hipotiroidismo con bocio autoinmunitario (enfermedad de Hashimoto), artritis gotosa, rechazo de injerto de cualquier órgano o tejido, enfermedad de injerto contra anfitrión, sepsis gram negativa, sepsis gram positiva, granulomas por microorganismos intracelulares, infección por estreptococos del grupo B (GBS), enfermedad de Graves, enfermedad pulmonar asociada a hemosiderosis, leucemia de células pilosas, leucemia de células pilosas, enfermedad de Haller-Rorden-Spatz, tiroiditis de Hashimoto, fiebre del heno, rechazo de trasplante de corazón, hemocromatosis, neoplasias hematopoyéticas (leucemia y linfoma), anemia hemolítica, síndrome urémico hemolítico/púrpura trombocitopénica trombolítica, hemorragia, purpura 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-hipófisis-suprarrenal, enfermedad de Addison idiopática, leucopenia idiopática, fibrosis pulmonar idiopática, trombocitopenia idiopática, enfermedad hepática idiosincrática, atrofia muscular espinal infantil, enfermedades infecciosas, inflamación de la aorta, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes mellitus dependiente de insulina, neumonitis intersticial, iridociclitis/uveítis/neuritis óptica, lesión por isquemia-reperfusión, apoplejía isquémica, anemia juvenil perniciosa, artritis reumatoide juvenil, atrofia muscular medular juvenil, sarcoma de Kaposi, enfermedad de Kawasaki, rechazo del trasplante de riñón, legionella, leishmaniasis, lepra, lesiones del sistema corticoespinal, enfermedad IgA lineal, lipedema, rechazo de trasplante de hígado, enfermedad de Lyme, linfederma, 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 a enfermedad mixta del tejido conectivo, gammaglobulina 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 de miocardio, carcinoma nasofaríngeo, enfermedad pulmonar crónica neonatal, nefritis, nefrosis, síndrome nefrótico, enfermedades neurodegenerativas, atrofia muscular neurológica I, fiebre neutropénica, esteatohepatitis no alcohólica, oclusión de la aorta abdominal y sus ramas, trastornos arteriales oclusivos, rechazo de trasplante de órganos, orquitis/epididimitis, procedimientos de reversión de orquitis/vasectomía, organomegalia, osteoartrosis, osteoporosis, insuficiencia ovárica, rechazo de trasplante de páncreas, enfermedades parasíticas, 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 Pneumocystis carinii, neumonía, síndrome POEMS, (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammaglobulina monoclonal, y síndrome de cambios cutáneos), síndrome post-perfusión, síndrome post-bomboeo, síndrome post-cardiotomía IM, enfermedad pulmonar intersticial postinfecciosa, insuficiencia ovárica prematura, cirrosis biliar primaria, hepatitis esclerosante primaria, mixedema primario, hipertensión pulmonar primaria, colangitis esclerosante primaria, vasculitis primaria, parálisis supranuclear progresiva, psoriasis, psoriasis de tipo 1, psoriasis de tipo 2, artropatía psoriásica, hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad del tejido conectivo, manifestación pulmonar de poliarteritis nodosa, enfermedad pulmonar intersticial post-inflamatoria, fibrosis por radiación, terapia de radiación, fenómeno y enfermedad de Raynaud, enfermedad de Raynoud, enfermedad de Refsum, taquicardia de QRS estrecho regular, enfermedad de Reiter, enfermedad renal NOS, hipertensión renovascular, lesión por reperfusión, cardiomiopatía restrictiva, artritis asociada a la enfermedad pulmonar intersticial 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 la enfermedad de Sjögren, síndrome de Sjögren, rechazo de aloinjertos 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, espondiloartopatía esporádica, deficiencia poliglandular de tipo I esporádica, deficiencia poliglandular de tipo II, enfermedad de Still, miositis estreptocócica, accidente cerebrovascular, lesiones estructurales del cerebelo, panencefalitis esclerosante subaguda, oftalmía simpática, síncope, sífilis del sistema cardiovascular, anafilaxia sistémica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, artritis reumatoide sistémica de inicio juvenil, lupus eritematoso sistémico, enfermedad pulmonar asociada a lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica, LLA de células T o FAB, enfermedad/arteritis de Takayasu, Telangiectasia, enfermedades mediadas por Tipo Th2 y Tipo Th1, tromboangitis obliterante, trombocitopenia, tiroiditis, toxicidad, síndrome de choque tóxico, trasplantes, trauma/hemorragia, hepatitis autoinmunitaria de tipo 2 (hepatitis anti-anticuerpo LKM), resistencia a 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, urosepsis, urticaria, uveítis, enfermedades cardíacas valvulares, venas varicosas, vasculitis, enfermedad pulmonar con vasculitis difusa, enfermedades venosas, trombosis venosa, fibrilación ventricular, enfermedad hépatica aguda con vitílico, infecciones víricas y fúngicas, encefalitis viral/meningitis aséptica, síndrome hemafagocítico asociado a virus, granulomatosis de Wegener, síndrome de Wernicke-Korsakoff, enfermedad de Wilson, rechazo de xenoinjertos de cualquier órgano o tejido, artropatía salmonella yersinia y asociada y similares.

## Esquemas y Experimentación

Las siguientes abreviaturas tienen los significados indicados. ADDP significa 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina; mezcla AD-β significa una mezcla de (DHQD)<sub>2</sub>PHAL, K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 9-BBN significa 9-borabiciclo(3,3,1)nonano; Boc significa terc-butoxicarbonilo; (DHQD)<sub>2</sub>PHAL significa 1,4-ftalazinodiil-dietililéter de hidroquinidina; DBU significa 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno; DIBAL significa hidruro de diisobutilaluminio; DIEA significa diisopropiletilamina; DMAP significa N, N-dimetilaminopiridina; DMF significa N, N-dimetilformamida; DMPE significa 1,2-bis(dimethylfosfino)etano; DMSO significa dimetilsulfóxido; dppb significa 1,4-bis(difenilfosfino)butano; dppe significa 1,2-bis(difenilfosfino)etano; dppf significa 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno; dppm significa 1,1-bis(difenilfosfino)metano; EDAC HCl significa 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida; Fmoc significa fluorenilmetoxicarbonilo; HATU significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio; HMPA significa hexametilfosforamida; IPA significa alcohol isopropílico; MP-BH<sub>3</sub> significa cianoborohidruro de metilpoliestireno y trietilamonio macroporoso; TEA significa trietilamina; TFA significa ácido trifluoroacético; THF significa tetrahidrofurano; NCS significa N-clorosuccinimida; NMM significa N-metilmorfolina; NMP significa N-metilpirrolidina; PPh<sub>3</sub> significa trifenilfosfina.

Los compuestos de esta invención pueden fabricarse por medio de procedimientos químicos sintéticos, cuyos ejemplos se muestran en la presente memoria. Se debe entender que el orden de las etapas en los procedimientos se puede variar, que los reactivos, disolventes y condiciones de reacción se pueden sustituir por los mencionadas específicamente, y que los radicales vulnerables se pueden proteger y desproteger, según sea necesario.

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de los procedimientos y aspectos conceptuales de esta invención. Los compuestos y productos intermedios ilustrados se nombraron utilizando 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).

## EJEMPLO 2

4-(4-{acetil[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)-N-({4-[ciclohexilmetil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

## EJEMPLO 2A

Éster etílico de ácido 4-{4-[acetil-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1] hept-3-il)-amino]-piperidin-1-il}-benzoico

El EJEMPLO 45C (50 mg) se disolvió en diclorometano (2 mL). Se añadió trietilamina (0,022 mL, 16 mg), seguido de cloruro de acetilo (0,010 mL, 11 mg). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante 16 horas y después se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 30% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 2B

Ácido 4-{4-[acetil-((1S, 2S, 3S, SR)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1] hept-3-il)-amino]-piperidin-1-il}-benzoico

El EJEMPLO 2A (55 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (0,6 mL), metanol (0,2 mL), y agua (0,2 mL) y se trató con monohidrato de hidróxido de litio (22 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se aciduló con ácido clorhídrico 1 M, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio anhídrico, se filtró, y

se concentró para proporcionar el compuesto del título.

#### EJEMPLO 2C

5    4-Fluoro-3-nitro-bencenosulfonamida

El 2-fluoronitrobenceno (141 g, 1,0 mol) y ácido clorosulfónico (300 mL) se calentaron a 60°C durante 10 horas. Despues la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió cuidadosamente en hielo (aproximadamente 1 kg) en un matraz Erlenmeyer de cuatro litros y se enfrió de manera eficiente mediante un baño de hielo-salmuera. La mezcla se extrajo con éter (4 L), y salmuera (2 L). La solución resultante se enfrió a -40°C. Despues se añadió hidróxido de amonio concentrado (300 mL), con agitación vigorosa, y la velocidad de adición se controló para permitir que la mezcla de reacción se mantuviera por debajo de -10°C (temperatura interna). Se añadieron cubitos de hielo seco a la mezcla de reacción para bajar la temperatura cuando fue necesario. Inmediatamente despues de completar la adición, la mezcla resultante se separó, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico acuoso 4 M (300 mL) y salmuera (100 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se recristalizó en una mezcla de acetato de etilo/hexano. Las aguas madre de la recristalización se concentraron y se recristalizaron de la misma manera, y los sólidos resultantes se combinaron para proporcionar el compuesto del título.

20    EJEMPLO 2D

4-(Ciclohexilmethyl-amino)-3-nitro-bencenosulfonamida

25    A una solución del EJEMPLO 2C (7,70 g) en tetrahidrofurano (35 mL) se le añadió gota a gota una solución de ciclohexilmetilamina (6,0 mL, 5,22 g) y diisopropiletilamina (8,0 mL, 5,92 g) en tetrahidrofurano (15 mL). Despues de la adición, se añadió tetrahidrofurano (20 mL), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se añadió a agua y se extrajo con una solución de acetato de etilo y diclorometano (1:1 en volumen). La solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y el volumen de producto filtrado se redujo para aislar el compuesto del título mediante cristalización.

30    EJEMPLO 2E

35    4-(4-{Acetil[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

40    El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 2B por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 2D por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 8,50 (s, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,88 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,96-3,77 (m, 2H), 3,25 (t, 4H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,77 (m, 4H), 2,48-2,23 (m, 2H), 2,14-1,95 (m, 8H), 1,86 (m, 2H), 1,77-1,60 (m, 11H), 1,25-1,14 (m, 8H), 1,07-1,00 (m, 4H), 0,95-0,86 (m, 2H).

45    EJEMPLO 3

50    4-(4-{Benzoi[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 3A

55    Éster etílico de ácido 4-[benzoilo-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amino]-piperidin-1-il]-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de cloruro de benzoilo por cloruro de acetilo en el EJEMPLO 2A.

55    EJEMPLO 3B

Ácido 4-[benzoil-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3.1.1]hept-3-il)-amino]-piperidin-1-il]-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 3A por el EJEMPLO 2A en el ejemplo 2b.

60    EJEMPLO 3C

4-(4-{Benzoi[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 3B por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 2D por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,98 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,42 (br s, 1H), 7,89 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,29 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 4,03-3,75 (m, 3H), 3,24 (t, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H), 1,78-1,55 (m, 10H), 1,23-0,91 (m, 11H), 0,79 (d, 2H), 0,45 (s, 1H).

## 5 EJEMPLO 4

10 N-({4-[ciclohexilmetil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil)-3'-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}bifenil-4-carboxamida

## 15 EJEMPLO 4A

3'-Bromobifenil-4-carboxilato de metilo

15 El ácido 4-(metoxicarbonil)fenilborónico (1,55 g, 8,63 mmoles), 1-bromo-3-yodobenceno (2,22 g, 7,84 mmoles), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dchloropaladio(II) (0,29 g, 0,392 mmoles), y CsF (2,38 g, 15,7 mmoles) en dioxano (40 mL) se agitaron a 80°C durante 8 horas. La reacción se enfrió, se vertió en acetato de etilo, se lavó dos veces con agua y salmuera, y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo en hexanos al 2-20% proporcionando el compuesto del título.

## 20 EJEMPLO 4B

25 3 '-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)bifenil-4-carboxilato de metilo

30 El EJEMPLO 4A (146 mg, 0,50 mmoles), (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-amina (92 mg, 0,60 mmoles), tris(dibencilidenaacetona)dipaladio(0) (23 mg, 0,025 mmoles), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (11,7 mg, 0,04 mmoles), y K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (160 mg, 0,75 mmoles) en diglima (5 mL) se agitó a 100°C durante 24 horas. La reacción se enfrió y se sometió a cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## 35 EJEMPLO 4C

35 3 '-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)bifenil-4-carboxílico

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 2B utilizando el EJEMPLO 4B en lugar del EJEMPLO 2A.

## 40 EJEMPLO 4D

40 N-({4-[Ciclohexilmetil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)-3'-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}bifenil-4-carboxamida

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1B utilizando el EJEMPLO 4C en lugar del EJEMPLO 1A y EJEMPLO 2D en lugar de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 5,70 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 1,72 (m, 6H), 1,52 (m, 1H), 0,99-1,49 (m, 16H).

## 50 EJEMPLO 5

50 N-({4-[Ciclohexilmetil]amino}-3-nitrofenil)-4-(4-{(fenilacetil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il}benzamida

## 55 EJEMPLO 5A

Éster etílico de ácido 4-{4-[fenilacetil]-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3,1,1]hept-3-il)-amino]-piperidin-1-il}-benzoico

60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del cloruro de fenilacetilo por cloruro de acetilo en el EJEMPLO 2A.

## EJEMPLO 5B

Ácido 4-{4-[fenilacetil-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetil-biciclo[3,1,1]hept-3-il)-amino]-piperidin-1-il}-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 5A por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO 2b.

5 EJEMPLO 5C

N-{4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{(fenilacetil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 5B por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 2D por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,98 (br s, 1 H), 8,63 (m, 2H), 7,93 (dt, 1 H), 7,73 (d, 1 H), 7,71 (d, 1H), 7,33-7,19 (m, 6H), 6,91 (d, 2H), 4,10 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,78 (d, 1H), 3,29 (t, 4H), 3,00-2,60 (m, 4H), 2,34 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,05 (m, 1 H), 1,90 (m, 1 H), 1,80-1,53 (m, 9H), 1,23-1,17 (m, 8H), 0,99 (m, 2H), 0,92 -0,86 (m, 6H).

15 EJEMPLO 6

N-{4-[(Ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4'-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}bifenil)-4-carboxamida

20 EJEMPLO 6A

4'-Bromobifenil-4-carboxilato de metilo

25 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 4A utilizando 1-bromo-4-yodobenceno en lugar de 1-bromo-3-yodobenceno.

EJEMPLO 6B

30 4'-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)bifenil-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 4B utilizando el EJEMPLO 6A en lugar del EJEMPLO 4A.

35 EJEMPLO 6C

Ácido 4'-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)bifenil-4-carboxílico

40 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 2B utilizando el EJEMPLO 6B en lugar del EJEMPLO 2A.

EJEMPLO 6D

45 N-{4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4'-{[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}bifenil)-4-carboxamida

50 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1B utilizando el EJEMPLO 6C en lugar del EJEMPLO 1A y EJEMPLO 2D en lugar de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,66 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,18 (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 5,95 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 1,72 (m, 6H), 1,23 (s, 3H), 1,19 (m, 4H), 0,93-1,15 (m, 11H).

EJEMPLO 7

55 N-{4-[(Ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4'-{(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}bifenil-4-carboxamida

EJEMPLO 7A

Ácido 4'-((3-fenilpropil)((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)amino)bifenil-4-carboxílico

60 El EJEMPLO 6C (100 mg, 0,286 mmoles), 3-fenilpropanal (101 mg, 0,715 mmoles), y triacetoxiborohidruro de sodio (182 mg, 0,858 mmoles) se agitó en 1,2-dicloroetano (5 mL) durante 24 horas. La mezcla se trituró con diclorometano y éter para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 7B

N-({4-[Ciclohexilmetil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil)-4'-{[(3-fenilpropil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino]bifenil-4-carboxamida

5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1B utilizando el EJEMPLO 7A en lugar del EJEMPLO 1A y EJEMPLO 2D en lugar de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida.

## EJEMPLO 12

10 4-(4-{[3-Bromo-5-metiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[ciclohexilmetil]amino}-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

## EJEMPLO 12A

15 4-(4-{[3-Bromo-5-metiladamantan-1-il]carbonil}piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 10A por el EJEMPLO 8B y ácido 3-metil-5-bromo-adamantano-1-carboxílico por ácido adamantano-1-carboxílico en el EJEMPLO 8C.

## EJEMPLO 12B

20 4-(4-{[3-Bromo-5-metiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoato de metilo

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 12A por el EJEMPLO 8C en el EJEMPLO 8D.

## EJEMPLO 12C

30 Ácido 4-(4-{[3-bromo-5-metiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 12B por el EJEMPLO 8D en el EJEMPLO 8E.

## EJEMPLO 12D

35 4-(4-{[3-Bromo-5-metiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[ciclohexilmetil]amino}-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 12C por el EJEMPLO 8E en el EJEMPLO 8F. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,05 (v br s, 1H), 8,97 (v br s, 1H), 8,63 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 3,90 (br m, 1H), 3,60, 3,40, 3,20, 3,00 (todo br m, 10H total), 2,21 (s, 5H) 2,02 (m, 2H), 1,70 (m, 7H), 1,40 (m, 5H), 1,20 (m, 4H), 1,00 (m, 2H), 0,86 (s, 3H).

## EJEMPLO 13

45 N-({4-[Ciclohexilmetil]amino}-3-nitrofenil)-4-(4-{[3,5-dimetiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)benzamida

## EJEMPLO 13A

50 4-(4-{[3,5-Dimetiladamantan-1-il]carbonil}piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 10A por el EJEMPLO 8B y el ácido 3,5-dimetil-adamantano-1-carboxílico por el ácido adamantano-1-carboxílico en el EJEMPLO 8C.

## EJEMPLO 13B

55 4-(4-{[3,5-Dimetiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 13A por el EJEMPLO 8C en el EJEMPLO 8D.

## EJEMPLO 13C

60 Ácido 4-(4-{[3,5-dimetiladamantan-1-il]metil}piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 13B por el EJEMPLO 8D en el EJEMPLO 8E.

EJEMPLO 13D

5 N-(4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-[[3,5-dimetiladamantan-1-il]metil]piperazin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 13C por el EJEMPLO 8E en el EJEMPLO 8F. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,05 (v br s, 1H), 8,97 (v br s, 1H), 8,63 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 3,90 (br m, 1H), 3,55 (br m, 1H), 3,30 (m, 8H), 2,99 (br s, 2H), 2,08 (br m, 1H), 1,70 (m, 7H), 1,45 (s, 2H), 1,20 (m, 12H), 1,00 (m, 2H), 0,82 (s, 6H).

EJEMPLO 15

15 N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il]bencil}piperazin-1-il)benzamida

EJEMPLO 15A

20 4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il]bencil}piperazin-1-il)benzoato de metilo

El EJEMPLO 62A (100 mg), ácido (1S,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-ilborónico (44,6 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (11 mg), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (4 mg) y CsF (113 mg) se disolvieron en tetrahidrofurano anhídrico (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, y el material bruto se purificó utilizando cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 0-15%/hexano para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 15B

30 Ácido 4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il]bencil}piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 15A por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO 2b.

35 EJEMPLO 15C

N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il]bencil}piperazin-1-il)benzamida

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 15B por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 23A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,12 (m, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,01 (d, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,28 (m, 12H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,24 (m, 5H), 0,94 (s, 3H), 0,83 (d, 6H).

45 EJEMPLO 16

N-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{2-octahidro-1H-4,7-metanoinden-5-ilamino]bencil}piperazin-1-il)benzamida

50 EJEMPLO 16A

4-(4-(2-Nitrobencil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

55 El 4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo (1,5 g), 1-(bromometil)-2-nitrobenceno (1,383 g) y carbonato de sodio (2,036 g) se suspendieron en N,N-dimetilformamida anhídrica (20 mL) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se concentró. El residuo se purificó mediante purificación en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 10-40%/hexano para proporcionar el compuesto del título.

60 EJEMPLO 16B

4-(4-(2-Aminobencil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El EJEMPLO 16A (1,5 g) y Pd/C al 5% (0,3 g) se suspendieron en etanol anhídrico (75 mL). La mezcla de reacción se

agitó bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 2 horas. La mezcla se filtró, y el producto filtrado se concentró para proporcionar el producto.

## EJEMPLO 16C

- 5 4-(4-{2-[Octahidro-1*H*-4,7-metanoinden-5-ilamino]bencil}piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de la triciclo[5,2,1,02,6]decan-8-ona por el ácido 2-formilfenilborónico y el EJEMPLO 16B por el EJEMPLO 23C en el EJEMPLO 40A.

## 10 EJEMPLO 16D

Ácido 4-(4-{2-[octahidro-1*H*-4,7-metanoinden-5-ilamino]bencil}piperazin-1-il)benzoico

- 15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 16C por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO 2b.

## EJEMPLO 16E

- 20 N-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{2-[octahidro-1*H*-4,7-metanoinden-5-ilamino]bencil}piperazin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 16D por el EJEMPLO 1 A y el EJEMPLO 23A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (bs, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 6,65 (m, 1H), 4,26 (m, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,28 (m, 10H), 2,26-1,61 (m, 14H), 1,40-0,92 (m, 8H).

## EJEMPLO 17

- 30 N-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-[4-(2-[(1R,4R,6S)-5,5,6-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]amino]bencil)piperazin-1-il]benzamida

## EJEMPLO 17A

- 35 4-(4-(2-((1R,4R,6S)-5,5,6-Trimetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-ilamino)bencil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de la (1R,4R,6S)-5,5,6-trimetilbiciclo[2,2,1]heptan-2-ona por el ácido 2-formilfenilborónico y el EJEMPLO 16B por EJEMPLO 23C en el EJEMPLO 40A.

## 40 EJEMPLO 17B

4-(4-(2-((1R, 4R, 6S)-5,5,6-trimetilbiciclo [2,2,1]-2-ilamino heptan)bencil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

- 45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 17A por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO 2b.

## EJEMPLO 17C

- 50 N-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-[4-(2-[(1R,4R,6S)-5,5,6-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]amino]bencil)piperazin-1-il]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 17B por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 23A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,06 (bs, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,94 (m, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,65 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,30 (m, 14H), 2,05 (s, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,61 (m, 4H), 1,45 (m, 1H), 1,28 (m, 3H), 0,99 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,77 (d, 3H).

## EJEMPLO 18

- 60 4-[4-(2-[(1R,5S)-6,6-Dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]amino]bencil)piperazin-1-il]-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

## EJEMPLO 18A

4-(4-(2-((1R, 5S)-6,6-Dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-ilamino)bencil)piperazin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del (1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-ona por el ácido 2-formifenilborónico y el EJEMPLO 16B por EJEMPLO 23C en el EJEMPLO 40A.

- 5 EJEMPLO 18B  
Ácido 4-(4-(2-((1R, 5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-ilamino)bencil)piperazin-1-il)benzoico
- 10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 18A por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO 2b.
- EJEMPLO 18C
- 15 4-[4-(2-{[(1R,5S)-6,6-Dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]amino}bencil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida
- El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 18B por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 23A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,09 (s, 1H), 8,66 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,59 (m, 2H), 3,85 (m, 4H), 3,29 (m, 14H), 2,33 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,82 (m, 7H), 1,27 (dd, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (s, 3H), 1,03 (d, 1H).
- EJEMPLO 19
- 25 4-(4-{[(1R,5R)-2-(4-Clorofenil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-en-3-il]metil}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida
- EJEMPLO 19A
- 30 (1R,5R)-6,6-Dimetil-3-metilen-biciclo[3,1,1]heptan-2-ona
- Se añadió (1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]heptan-2-ona (0,938 mL, 920 mg) a tetrahidrofurano (50 mL) y la mezcla se enfrió a -78°C utilizando un baño de isopropanol/hielo seco. Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1 M en tetrahidrofurano, 7,99 mL), y la solución se agitó a -78°C durante 15 minutos. La solución se dejó calentando a 0°C en un baño de agua/hielo y la mezcla se agitó durante 45 minutos. Se añadió paraformaldehído (2000 mg). La solución se agitó a 0°C durante 15 minutos, se dejó calentando a temperatura ambiente y en agitación durante un período adicional de cuatro horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con éter dietílico, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, se concentró y purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 5% en hexanos.
- 40 EJEMPLO 19B  
Éster etílico de ácido 4-[4-((1R, 5R)-6,6-dimetil-2-oxo-biciclo[3,1,1]hept-3-ilmetil)piperazin-1-il]benzoico
- 45 El EJEMPLO 19A (417 mg) y 4-(piperazin-1-il)benzoato de metilo (520 mg) se añadieron a acetonitrilo (6 mL). Se añadió trifluorometanosulfonato de bismuto(III) (113 mg), y la mezcla se calentó a 50°C durante 5,5 horas. La mezcla se enfrió y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando 5% de metanol en diclorometano.
- 50 EJEMPLO 19C  
Éster etílico de ácido 4-{4-[(1R,5R)-2-(4-cloro-fenil)-2-hidroxi-6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]hept-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico
- 55 El EJEMPLO 19B (452 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y la mezcla se enfrió a -60°C utilizando un baño de cloroformo/hielo seco. Se añadió gota a gota bromuro de (4-clorofenil)magnesio (1 M en tetrahidrofurano, 2,35 mL). Una vez completada la adición, la mezcla se calentó rápidamente a -25°C utilizando un baño de tetracloruro de carbono/hielo seco y se agitó durante cuatro horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos.

EJEMPLO 19D

Éster etílico de ácido 4-{4-[(1R,5R)-2-(4-cloro-fenil)-6,6-dimetil-biciclo[3,1,1]hept-2-en-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-

benzoico

El EJEMPLO 19C (363 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (6 mL) y se añadió reactivo de Burgess hidróxido de ((metoxicarbonilsulfamoil)trietilamonio, sal interna, 209 mg). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20% en hexanos.

#### EJEMPLO 19E

10 Ácido 4-{4-[(1R,5R)-2-(4-cloro-fenil)-6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-3-ilmetil]-piperazin-1-il}-benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 19D por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO 2B.

#### EJEMPLO 19F

4-(4-{{(1R,5R)-2-(4-Clorofenil)-6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-3-il]metil}piperazin-1-il}-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 19E por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 2D por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 8,56 (m, 1H), 8,48 (m, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,42 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 3,26 (m, 8H), 2,71 (br s, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,77-1,53 (m, 8H), 1,33-1,11 (m, 6H), 1,07 (s, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,86 (m, 2H).

#### EJEMPLO 20

4-{4-[(2-[(Adamantan-2-ilmetil]amino)-5,5-dimetilciclohexil]metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

#### EJEMPLO 20A

4-[4-[(2-[(Adamantan-2-ilmetil]amino)-5,5-dimetilciclohexil]metil]piperazin-1-il] benzoato de etilo

35 La sal hidrocloruro de (2-adamantilmethyl)amina (195 mg), 4-(4-((5,5-dimetil-2-oxociclohexil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo (200 mg) y acetato de sodio (44 mg) se suspendieron en dicloroetano anhídrico. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, seguido de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (228 mg). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante purificación en columna ultrarrápida con metanol al 0-5%/diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

#### EJEMPLO 20B

45 Ácido 4-[4-[(2-[(adamantan-2-ilmetil]amino)-5,5-dimetilciclohexil]metil]piperazin-1-il]benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 20A por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO 2B.

#### EJEMPLO 20C

4-{4-[(2-[(Adamantan-2-ilmetil]amino)-5,5-dimetilciclohexil]metil]piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 20B por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 23A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,05 (s, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,99 (d, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,26 (m, 8H), 2,98 (m, 4H), 2,72 (m, 4H), 2,27 (m, 2H), 1,64 (m, 22H), 1,25 (m, 5H), 0,93 (d, 6H).

#### EJEMPLO 21

4-{4-[(5,5-Dimetil-2-[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino)ciclohexil]metil}piperazin-1-il}-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

## EJEMPLO 21 A

4-(4-((5,5-Dimetil-2-((1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de la (1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-amina por la sal hidrocloruro de (2-adamantilmethyl)amina en el EJEMPLO 20B.

## EJEMPLO 21B

10 Ácido 4-(4-((5,5-dimetil-2-((1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)ciclohexil)metil)piperazin-1-il)benzoico

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 21A por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO 2b.

## EJEMPLO 21C

20 4-{4-[(5,5-Dimetil-2-[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)ciclohexil]metil}piperazin-1-il}-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 21B por el EJEMPLO 1 A y el EJEMPLO 23A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (m, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 3,84 (dd, 2H), 3,29 (m, 10H), 2,79 (m, 6H), 2,30 (m, 4H), 1,78 (m, 11H), 1,28 (m, 3H), 1,16 (m, 8H), 0,95 (m, 9H).

## EJEMPLO 22

30 4-{4-[2-(3-Azabiciclo[3,2,2]non-3-il)-5-nitrobencil]piperazin-1-il}-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

## EJEMPLO 22A

35 4-(4-(metoxicarbonil)fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

35 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 45A utilizando piperazin-1-carboxilato de terc-butilo en lugar de 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano.

## EJEMPLO 22B

40 Ácido 4-(4-(terc-butoxicarbonil)piperazin-1-il)benzoico

45 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 2B utilizando el EJEMPLO 22A en lugar del EJEMPLO 2A.

## EJEMPLO 22C

50 4-(4-(4-(Ciclohexilmethylamino)-3-nitrofenilsulfonilcarbamoil) fenil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

55 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1B utilizando el EJEMPLO 22B en lugar del EJEMPLO 1A y EJEMPLO 2D en lugar de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida.

## EJEMPLO 22D

60 Sal de ácido trifluoroacético de N-(4-(ciclohexilmethylamino)-3-nitrofenilsulfonil)-4-(piperazin-1-il)benzamida

Una solución del EJEMPLO 22C (0,85 g, 1,4 mmoles) en diclorometano (10 mL), ácido trifluoroacético (10 mL) y trietilsilano (1 mL) se agitó durante 24 horas. La mezcla se concentró para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 22E

65 4-{4-[2-(3-Azabiciclo[3,2,2]non-3-il)-5-nitrobencil]piperazin-1-il}-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

El EJEMPLO 22D (50 mg, 0,081 mmoles), 2-((1s,5s)-3-azabiciclo[3.2.2]nonan-3-il)-5-nitrobenzaldehido (27 mg, 0,097 mmoles), y cianoborohidruro sodio soportado en polímero (41 mg, 0,097 mmoles) se agitó en tetrahidrofurano (1 mL) y ácido acético (0,33 mL) durante 24 horas. La mezcla bruta se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando metanol al 10% en acetato de etilo, sin y después con trietilamina al 1%, para proporcionar el compuesto del título. EM (ELSD) m/e 762 ( $M + H$ )<sup>+</sup>.

## EJEMPLO 23

4-(4-{2-[2,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]bencil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

## EJEMPLO 23A

3-Nitro-4-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-bencenosulfonamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 4-aminometiltetrahidropirano por ciclohexilmetilamina en el EJEMPLO 2D.

## EJEMPLO 23B

Éster terc-butílico de ácido 4-(4-{3-nitro-4-[(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amino]-bencenosulfonilaminocarbonil}-fenil)piperazin-1-carboxílico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del éster terc-butílico de ácido 4-(4-carboxi-fenil)piperazin-1-carboxílico del EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 23A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B.

## EJEMPLO 23C

*N*-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(piperazin-1-il)benzamida

El EJEMPLO 23B (3,813 g) se añadió a diclorometano (50 mL). Se añadió trietilsilano (5,5 mL, 4,004 g), seguido de ácido trifluoroacético (6 mL, 8,880 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante cinco horas. Se añadió heptano y los disolventes se eliminaron a presión reducida, después de lo cual, se añadió tolueno y los disolventes se retiraron de nuevo a presión reducida para aislar el compuesto del título en forma de la sal de ácido monotrifluoroacético.

## EJEMPLO 23D

Trifluorometanosulfonato de 2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-ilo

Se añadió triciclo[5.2.1.0<sup>2,6</sup>]decan-8-ona (300 mg) a tetrahidrofurano (10 mL). Se añadió bis(trimetilsilil)amiduro de sodio (1 M en tetrahidrofurano, 2,40 mL), y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La solución se enfrió a -78°C utilizando un baño de isopropanol/hielo seco, y se añadió 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonil)metanosulfonamida (857 mg). Se dejó que la solución se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con hexanos (20 mL), se filtró y se concentró de nuevo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando un gradiente de acetato de etilo al 0 a 10% en hexanos.

## EJEMPLO 23E

2-(2,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-1H-4,7-metano-inden-5-il)benzaldehido

El EJEMPLO 23D (941 mg), ácido 2-formilfenilborónico (600 mg), fosfato potásico, tribásico (1416 mg), y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (244 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (15 mL) que había sido desgasificado y se purgó con nitrógeno tres veces. La solución se calentó a 60°C y se agitó durante 16 horas. La solución se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 10% en hexanos.

## EJEMPLO 23F

4-(4-{2-[2,3,3a,4,7,7a-Hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]bencil}piperazin-1-il)-N-({3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

El EJEMPLO 23C (60 mg) y el EJEMPLO 23E (26 mg) se añadieron a tetrahidrofurano (1 mL) y ácido acético (0,33 mL). Se añadió cianoborohidruro de sodio (2,38 mmoles/g sobre resina, 45 mg) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice utilizando metanol al 5% en diclorometano para aislar el compuesto del título en forma de la sal de ácido monoacético. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,94 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,28-7,20 (m, 4H), 6,92 (d, 2H), 6,25 (d, 1H), 3,85 (dd, 4H), 3,60-3,41 (m, 6H), 3,37-3,26 (m, 8H), 3,22 (s, 2H), 2,75 (s, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,13 (m, 4H), 1,95-1,76 (m, 6H), 1,91 (s, 3H), 1,64-1,50 (m, 6H), 1,32 - 1,19 (m, 3H), 1,03 (m, 2H).

## 5 10 EJEMPLO 24

1-[Adamantan-1-il]-4-{2[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoyl]fenil}piperazin-1-il)metil]-fenil-N,N-difenil-1H-pirazol-3-carboxamida

## 15 EJEMPLO 24A

1-[Adamantan-1-il]-4-(2-formilfenil)-N,N-difenil-1H-pirazol-3-carboxamida

20 El difenilamiduro de ácido 1-adamantan-1-il-4-bromo-1H-pirazol-3-carboxílico (47 mg), ácido 2-formilfenilborónico (18 mg), carbonato de sodio (32 mg), y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (7 mg) se combinaron en dimetoxietano/etanol/agua 12/3/4 (1 mL) y se calentó en un reactor de microondas CEM Discover a 180°C durante 5 minutos. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Despues de la filtración y concentración, la sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexanos/acetato de etilo 4/1.

## 25 EJEMPLO 24B

1-[Adamantan-1-il]-4-{2[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoyl]fenil}piperazin-1-il)metil]-fenil}-N,N-difenil-1H-pirazol-3-carboxamida

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 24A por el ácido 2-formilfenilborónico en el EJEMPLO 40A, excepto que aquí producto se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 50 mm, 10μ, y eluyendo con un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 20-100% vs. ácido trifluoroacético al 0.1% en agua, proporcionando el producto en forma de una sal trifluoroacetato. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 9,70 (s, 1H), 8,70 (t, 1H), 8,66 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,89 (br s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,63 (br s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,32 (m, 6H), 7,19 (m, 6H), 6,98 (d, 2H), 4,15 (br s, 1H) 3,80 (m, 4H), 3,40, ( m, 4H), 3,25 (m, 4H), 2,97 (s, 1H), 2,00, 1,80, 1,60 (todo m, 18H total), 1,24 (m, 4H).

## 40 EJEMPLO 25

4-(4-{2-[2-(Adamantan-1-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il]bencil}piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

45 RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,05 (s, 1H), 8,55-8,74 (m, 3H), 8,07 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,55-7,71 (m, 4H), 7,48 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 3,81-3,89 (m, 4H), 3,31-3,38 (m, 2H), 3,22-3,30 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,91 (d, 8H), 1,56-1,77 (m, 10H), 1,20-1,32 (m, 3H). EM (ESI) m/e 856 (M-H)<sup>-</sup>.

## 50 EJEMPLO 26

50 N-(Adamantan-2-il)-6-metil-8-{2-[4-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoyl]fenil}piperazin-1-il)metil}-fenil}imidazo[1,2-a]piridin-2-carboxamida

55 RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,10 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,62-8,69 (m, 2H), 8,57 (s, 1H), 7,88-7,98 (m, 2H), 7,81 (d, J= 8,9 Hz, 2H), 7,67-7,73 (m, 1H), 7,60-7,67 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 1 H), 7,26-7,33 (m, 2H), 6,97 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,80-3,91 (m, 4H), 3,35 (t, J= 6,4 Hz, 3H), 3,16-3,31 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 1,85-2,02 (m, 3H), 1,82 (s, 2H), 1,76 (s, 1H), 1,54-1,71 ( m, 8H), 1,45 (d, J= 12,6 Hz, 2H), 1,19-1,33 (m, 2H). EM (ESI) m/e 856 (M-H)<sup>-</sup>.

## 60 EJEMPLO 27

4-(4-{2-[(1R,5S)-6,6-Dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-en-2-il]bencil}piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 27A

Trifluorometanosulfonato de 6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-2-ilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de la (1R)-(+)-nopinona por triciclo[5.2.1.0<sub>2,6</sub>]decan-8-ona en el EJEMPLO 23D.

- 5 EJEMPLO 27B  
2-(6,6-Dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)benzaldehído
- 10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 27A por el EJEMPLO 23D en el EJEMPLO 23E.
- EJEMPLO 27C
- 15 4-(4-{2-[6,6-Dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il]bencil}piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida
- El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 27B por el EJEMPLO 23E en el EJEMPLO 23F. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,94 (s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,47-7,35 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,55 (1H), 3,85 (dd, 2H), 3,63-3,41 (m, 2H), 3,37-3,23 (m, 8H), 2,41 (m, 2H), 2,37-2,29 (m, 4H), 2,15 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,40 (d, 1H), 1,30 (s, 3H), 1,26 (m, 4H), 0,98 (s, 3H).
- EJEMPLO 28
- 25 N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{2-[5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]bencil}piperazin-1-il)benzamida
- EJEMPLO 28A
- 30 Trifluorometanosulfonato de 5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-ilo
- El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]heptan-2-ona por triciclo[5.2.1.0<sub>2,6</sub>]decan-8-ona en el EJEMPLO 23D.
- EJEMPLO 28B
- 35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 28A por el EJEMPLO 23D en el EJEMPLO 23E.
- EJEMPLO 28C
- 40 N-(3-nitro-4-[(Tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{2-[5,5,6-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]bencil}piperazin-1-il)benzamida
- 45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 28B por el EJEMPLO 23E en el EJEMPLO 23F. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,93 (s, 1H), 8,60 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 6,20 (s, 1H), 3,85 (dd, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,36-3,23 (m, 8H), 2,62 (br s, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,82 (d, 2H), 1,62 (dd, 2H), 1,52 (d, 1H), 1,28 (m, 5H), 1,04-1,00 (m, 6H), 0,90 (s, 3H).
- EJEMPLO 30
- 50 N-bencil-7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoi]fenil}piperazin-1-il]metil}biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida
- 55 RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,11 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,60-8,69 (m, 2H), 7,93 (dd, J= 9,1, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J= 8,9 Hz, 1H), 7,37-7,51 (m, 3H), 7,28 (d, J= 9,5 Hz, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,01-7,12 (m, 3H), 6,97 (d, J= 9,2 Hz, 2H), 6,85 (d, J= 6,8 Hz, 2H), 6,12 (d, J= 2,8 Hz, 1H), 4,79 (d, J= 10,1 Hz, 1H), 4,14-4,30 (m, 2H), 4,07 (dd, J= 14,9, 6,0 Hz, 2H), 3,77-3,87 (m, 2H), 3,30-3,36 (m, 2H), 3,18-3,29 (m, 4H), 3,14 (s, 2H), 2,83-2,98 (m, 2H), 2,74 (d, J= 11,7 Hz, 1H), 2,61 (t, J= 3,2 Hz, 1H), 2,7-2,19 (m, 1H), 1,82-1,97 (m, 1H), 1,70-1,80 (m, 1H), 1,54-1,69 (m, 2H), 1,18-1,37 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 0,92 (s, 3H). EM (ESI) m/e 845 (M-H)<sup>-</sup>.
- EJEMPLO 31

4-[4-(2-[(1R,5S)-8-Metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino)bencil)piperazin-1-il]-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

EJEMPLO 31 A

5 4-(4-(2-((1R, 5S)-8-Metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-ilamino)bencil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de la (1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-ona por el ácido 2-formilfenilborónico y el EJEMPLO 16B por el EJEMPLO 23C en el EJEMPLO 40A.

10 EJEMPLO 31B

Ácido 4-(4-(2-((1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]octan-3-ilamino)bencil)piperazin-1-il)benzoico

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 31 A por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO 2B.

EJEMPLO 31C

20 4-[4-(2-[(1R,5S)-8-Metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino)bencil)piperazin-1-il]-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 31B por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 23A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 9,42 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,96 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 3,84 (m, 5H), 3,26 (m, 15H), 2,67 (d, 3H), 2,29 (m, 8H), 1,90 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

EJEMPLO 32

30 N-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)-4-[4-(2-[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)bencil)piperazin-1-il)benzamida

EXAMPLE 32A

2-((1R,2S,3S,5S)-2,6,6-Trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)benzonitrilo

35 Se disolvieron 2-fluorobenzonitrilo (100 mg), (1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-amina (380 mg), trietilamina (1.5 mL) en dimetilsulfóxido anhídrico (5 mL) y se calentó a 130°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con metanol/diclorometano al 0-5% para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 32B

2-((1R,2S,3S,5S)-2,6,6-Trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)benzaldehído

45 El EJEMPLO 32A (80 mg) se disolvió en diclorometano anhídrico (5 mL). La solución se enfrió a 0°C, y se añadió hidruro de diisobutilaluminio 1M en solución de diclorometano (0,7 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó con metanol y una solución acuosa de ácido L-tartárico al 5%. La solución se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo al 0-30% en hexano para proporcionar el compuesto del título.

EJEMPLO 32C

55 4-(4-(2-((1R,2S,3S,5S)-2,6,6-Trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)bencil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 32B por ácido 2-formilfenilborónico y 4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo por el EJEMPLO 23C en el EJEMPLO 40A.

60 EJEMPLO 32D

Ácido 4-(4-(2-((1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)bencil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 32C por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO

2B.

## EJEMPLO 32E

- 5 N-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-[4-(2-[(11R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]amino)bencil)piperazin-1-il]benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 32D por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 23A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12.10 (s, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,00 (d, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,64 (t, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,25 (m, 14H), 2,63 (m, 1H), 2,32 (d, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,88 (m, 3H), 1,60 (m, 2H), 1,48 (m, 1H), 1,26 (m, 5H), 1,07 (m, 6H).

## EJEMPLO 33

- 15 4-(4-{2-[3-azabiciclo[3.2.2]non-3-il]bencil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

## EJEMPLO 33A

- 20 2-(3-Azabiciclo[3.2.2]nonan-3-il)benzaldehído

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 2-fluorobenzaldehído por 2-fluorobenzonitrilo y (1s,5s)-3-azabiciclo[3.2.2]nonano por (1R,2S,3S,5S2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-amina en el EJEMPLO 32A.

## EJEMPLO 33B

- 25 4-(4-(2-(3-Azabiciclo[3.2.2]nonan-3-il)bencil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

- 30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 33A por ácido 2-formilfenilborónico y 4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo por el EJEMPLO 23C en el EJEMPLO 40A.

## EJEMPLO 33C

- 35 Ácido 4-(4-(2-(3-azabiciclo[3.2.2]nonan-3-il)bencil)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 33B por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO 2B.

## 40 EJEMPLO 33D

- 4-(4-{2-[3-azabiciclo[3.2.2]non-3-il]bencil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

- 45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 33C por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 23A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (m, 1H), 8,65 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,26 (m, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,83 (dd, 2H), 3,28 (m, 10H); 2,98 (d, 4H), 1,90 (m, 7H), 1,62 (m, 6H), 1,25 (m, 2H).

## 50 EJEMPLO 34

- 55 N-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{2-[triciclo[4.3.1,1<sup>3,8</sup>]undec-4-en-4-il]bencil)piperazin-1-il)benzamida

## 55 EJEMPLO 34A

- Trifluorometanosulfonato de triciclo[4.3.1,1<sup>3,8</sup>]undec-4-en-4-ilo

- 60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de triciclo[4.3.1,1<sup>3,8</sup>]undecan-4-ona por triciclo[5.2.1.02,6]decen-8-ona en el EJEMPLO 23D.

## EJEMPLO 34B

- 2-Triciclo[4.3.1,1<sup>3,8</sup>]undec-4-en-4-il-benzaldehído

# ES 2 553 143 T3

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 34A por el EJEMPLO 23D en el EJEMPLO 23E.

## EJEMPLO 34C

5 N-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{2-[triciclo[4.3.1,1<sup>3,8</sup>]undec-4-en-4-il]bencil)piperazin-1-il)benzamida

10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 34B por el EJEMPLO 23E en el EJEMPLO 23F. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,97 (br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,62 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,52 (m, 1H), 3,84 (dd, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,37-3,24 (m, 8H), 2,57-2,44 (m, 2H), 2,29-2,09 (m, 4H), 1,94-1,84 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,62 (d, 2H), 1,36-1,18 (m, 4H), 0,88 (s, 9H).

## EJEMPLO 35

15 7,7-Dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoyl}fenil)piperazin-1-il]metil}fenil-N-fenilbiciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida

20 RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,14 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,65 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,53-7,60 (m, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20-7,27 (m, 3H), 7,07 (t, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,18 (d, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,85 (dd, 3H), 3,32-3,37 (m, 4H), 3,22-3,30 (m, 4H), 3,07-3,20 (m, 2H), 2,71-2,84 (m, 1H), 2,65 (t, 1H), 2,12-2,25 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 1H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,20-1,34 (m, 4H), 1,17 (s, 3H), 1,00-1,05 (m, 3H). EM (ESI) m/e 831 (M-H)<sup>-</sup>.

## EJEMPLO 36

25 7,7-Dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoyl}fenil)piperazin-1-il]metil}fenil-N-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida

30 RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,11 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,57-8,73 (m, 2H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (dd, J=9,2, 2,1 Hz, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,33-7,43 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,14 (d, 1H), 4,87 (d, 1H), 4,21-4,29 (m, 1H), 4,06-4,20 (m, 4H), 3,84 (dd, 4H), 3,51-3,59 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,21-3,31 (m, 4H), 3,01-3,20 (m, 2H), 2,94 (d, 1H), 2,63 (t, 1H), 2,53-2,61 (m, 1H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 2H), 1,80 (t, 2H), 1,58-1,73 (m, 4H), 1,51-1,59 (m, 1H), 1,20-1,33 (m, 6H), 1,17 (s, 3H), 1,10-1,15 (m, 4H), 0,94 (s, 3H), 0,86 (s, 3H), 0,47 (d, 3H). EM (ESI) m/e 891 (M-H)<sup>-</sup>.

## EJEMPLO 37

40 N-(Adamantan-1-ilmetil)-7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoyl}fenil)piperazin-1-il]metil}fenil}biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida

45 RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,14 (s, 1H), 10,53 (s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 4,88 (d, 1H), 4,11-4,22 (m, 3H), 3,84 (dd, 2H), 3,56 (d, 1H), 3,22-3,29 (m, 4H), 3,14-3,22 (m, 2H), 2,88-3,03 (m, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,08-2,18 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,68 (s, 4H), 1,62 (d, 2H), 1,48 (d, 3H), 1,34 (d, 3H), 1,20-1,30 (m, 4H), 1,10-1,19 (m, 6H), 1,00-1,07 (m, 3H), 0,97 (s, 3H). EM (ESI) m/e 903 (M-H)<sup>-</sup>.

## EJEMPLO 38

50 N-Ciclopropil-7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoyl}fenil)piperazin-1-il]metil}fenil}biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxamida

55 RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,15 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,35-7,43 (m, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,12-7,17 (m, 1H), 6,99-7,05 (m, 2H), 6,10 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,13 (t, 2H), 3,85 (dd, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,16-3,30 (m, 6H), 3,09 (s, 2H), 2,60 (t, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 2,43-2,49 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 1,62 (d, 3H), 1,17-1,32 (m, 3H), 1,14 (s, 3H), 0,91 (s, 3H), 0,45-0,58 (m, 2H), 0,37-0,45 (m, 1H), 0,11-0,19 (m, 1H). EM (ESI) m/e 795 (M-H)<sup>-</sup>.

## EJEMPLO 39

60 Ácido 7,7-dimetil-2-{2-[(4-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoyl}fenil)piperazin-1-il]metil}fenil}biciclo[2.2.1]hept-2-eno-1-carboxílico

5 RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,96 (s, 1H), 8,57-8,66 (m, 2H), 7,92 (dd, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,40-7,46 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,11-7,22 (m, 4H), 7,06 (d, 2H), 7,00 (dd, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,26 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,65-3,73 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 3H), 3,23 (s, 2H), 2,50-2,56 (m, 4H), 2,26-2,42 (m, 2H), 1,98-2,07 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,46-1,66 (m, 4H), 1,19-1,31 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 1,01-1,10 (m, 2H), 0,93 (s, 6H). EM (ESI) m/e 757 (M-H)<sup>-</sup>.

## EJEMPLO 40

10 4-[4-(2-{5-[8-Azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}bencil)piperazin-1-il]-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

## EJEMPLO 40A

15 Ácido 2-((4-(4-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonilcarbamoil)fenil)piperazin-1-il)metil)fenilborónico

20 El EJEMPLO 23C (151 mg) y ácido 2-formilfenilborónico (54 mg) se combinaron en una mezcla de tetrahidrofurano (3,5 mL) y ácido acético (1,1 mL). Se añadió resina de cianoborohidruro de sodio (252 mg de 2,38 mmoles/g de resina) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó cuidadosamente con agua y con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a vacío. La sustancia bruta se trituró a continuación con éter para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 40B

25 4-[4-(2-{5-[8-Azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}bencil)piperazin-1-il]-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metilamino)fenilsulfonil)-2-fenoxibenzamida

30 El EJEMPLO 40A (45 mg), hidrocloruro de 8-((5-bromotiofen-2-il)metil)-8-azabiciclo[3,2,1]octano (27 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (5 mg), e hidróxido de litio (7 mg) se combinaron en una mezcla de dimetoxietano (1,6 mL), metanol (0,5 mL) y agua (0,7 mL) en un vial de microondas. La mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas CEM Discover a 150°C durante 15 minutos. La sustancia bruta se purificó mediante HPLC preparativa utilizando una columna C18, 250 x 21,20 mm, 5μ, y eluyendo con un gradiente de CH<sub>3</sub>CN al 20-100% vs. ácido trifluoroacético al 0,1% en agua. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,79 (br s, 1H), 8,51 (d, 1H), 8,41 (t, 1H), 7,90 (dd, 1H), 7,73 (m, 4H), 7,60 (d, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 6,81 (m, 2H), 3,83 (dd, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,08 (m, 4H), 2,45 (m, 6H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,54 (m, 3H), 1,38 (m, 6H).

## EJEMPLO 46

40 N-({4-[(ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-((3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida

## EJEMPLO 46A

45 4-(4-(3-Fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)propanamido)ciclohexil)benzoato de etilo

50 A una solución del EJEMPLO 45C (192 mg, 0,5 mmoles), trietilamina (0,077 mL, 0,55 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (6 mg, 0,05 mmoles) en tetrahidrofurano (5 mL) se le añadió cloruro de 3-fenilpropanolio (0,082 mL, 0,55 mmoles), y la reacción se agitó durante 24 horas. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice utilizando acetato de etilo al 20-50% en hexanos para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 46B

55 Ácido 4-(4-(3-fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)propanamido)ciclohexil)benzoico

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 2B utilizando el EJEMPLO 46A en lugar del EJEMPLO 2A.

## EJEMPLO 46C

60 N-({4-[(Ciclohexilmetil)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-((3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó como se ha descrito en el EJEMPLO 1B utilizando el EJEMPLO 46B en lugar del

EJEMPLO 1B y el EJEMPLO 2D en lugar del 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 8,61 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,20 (m, 5H), 6,90 (m, 2H), 4,07 (m, 4H), 3,93 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 2,65-2,95 (m, 6H), 2,08 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,78-1,99 (m, 6H), 1,55-1,76 (m, 11H), 1,22 (s, 3H), 1,17 (m, 2H), 1,01 (s, 3H), 0,99 (d, 2H), 0,90 (d, 2H).

- 5 EJEMPLO 47  
4-{4-[Adamantan-1-ilmetil]piperazin-1-il}-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
- 10 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 10D por el EJEMPLO 8E en el EJEMPLO 8F. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,05 (br s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 8,62 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,78 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,00 (d, 2H), 3,86 (br s, 1H), 3,55 (br s, 2H), 3,30 (m, 8H), 2,96 (br s, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,60 (m, 18H), 1,18 (m, 3H), 1,00 (m, 2H),
- 15 EJEMPLO 49  
4-(4-{2-[Adamantan-1-il]-2-oxoetyl}piperazin-1-il)-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
- 20 EJEMPLO 49A  
4-(4-{2-[Adamantan-1-il]-2-oxoetyl}piperazin-1-il)benzoato de etilo  
Se suspendieron 4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo (100 mg), 1-admantilbromometilcetona (110 mg) y carbonato de sodio (46 mg) en acetonitrilo anhídrico (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título.
- 25 EJEMPLO 49B  
Ácido 4-(4-{2-[adamantan-1-il]-2-oxoetyl}piperazin-1-il)benzoico  
El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 49A por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO 2B.
- 30 EJEMPLO 49C  
4-(4-{2-[Adamantan-1-il]-2-oxoetyl}piperazin-1-il)-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
- 35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 49B por el EJEMPLO 1 A y el EJEMPLO 2D por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,16 (m, 1 H), 8,65 (m, 2H), 7,94 (dd, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,26 (d, 1 H), 7,02 (d, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,29 (m, 10H), 1,71 (m, 18H), 1,17 (m, 3H), 1,00 (m, 2H).
- 40 EJEMPLO 53  
N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-4-{4-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]piperazin-1-il}benzamida
- 45 EJEMPLO 53A  
4-(bis(2-Hidroxietil)amino)benzoato de etilo  
El compuesto del título se preparó por medio de los métodos descritos por Soloway, A. H., Nyilas, E., en J. Org. Chem. 26, 1091 (1961).
- 50 EJEMPLO 53B  
4-(Bis(2-(metilsulfonioloxy)ethyl)amino)benzoato de etilo  
El EJEMPLO 53A (506 mg) se disolvió en diclorometano (10 mL) y la mezcla se enfrió a -14° C (baño de acetona-hielo). Se añadió (0,83 mL), seguido de la adición de cloruro de metanosulfonilo (0,46 mL) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 2° C. El baño de acetona-hielo se retiró y la reacción continuó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 3,5 horas. La reacción se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y éter. La capa orgánica se

lavó dos veces con  $H_3PO_4$  1M, y se formaron cristales en la capa orgánica. La mezcla se filtró y la sustancia sólida se lavó con éter y se secó para proporcionar el producto.

5 EJEMPLO 53C

4-(4-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piperazin-1-il)benzoato de etilo

El EJEMPLO 53B (409 mg) se disolvió en acetonitrilo (10 mL), a continuación se añadieron (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-amina (0.17 mL), carbonato de potasio (375 mg), y bromuro de litio (183 mg). La reacción se calentó a reflujo durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró y la sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexanos/acetato de etilo 85/15.

10 EJEMPLO 53D

15 Ácido 4-(4-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-il)piperazin-1-il)benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 53C por el EJEMPLO 8D en el EJEMPLO 8E.

20 EJEMPLO 53E

N-({4-[(Ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-{4-[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]hept-3-il]piperazin-1-il}benzamida

25 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 53D por el EJEMPLO 8E en el EJEMPLO 8F. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,15 (br s, 1H), 9,40 (br s, 1H), 8,62 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 4,14 (br s, 2H), 3,72 (br m, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,17 (br m, 4H), 2,30 (m, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,70 (m, 6H), 1,20 (m, 8H), 1,07 (m, 4H), 0,95 (s, 3H).

30 EJEMPLO 54

4-{4-[Adamantan-1-il]piperazin-1-il}-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

35 EJEMPLO 54A

4-[4-(Adamantan-1-il)piperazin-1-il]benzoato de etilo

40 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de hidrocloruro de adamantan-1-amina por (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3.1.1]heptan-3-amina en el EJEMPLO 53C.

EJEMPLO 54B

45 Ácido 4-[4-(adamantan-1-il)piperazin-1-il]benzoico

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 54A por el EJEMPLO 8D en el EJEMPLO 8E.

50 EJEMPLO 54C

50 4-{4-[Adamantan-1-il]piperazin-1-il}-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 54B por el EJEMPLO 8E en el EJEMPLO 8F. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (br s, 1H), 9,18 (br s, 1H), 8,62 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 4,09 (br d, 2H), 3,65 (br m, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,10 (br m, 4H), 2,20 (s, 3H), 1,95 (s, 6H), 1,70 (m, 12H), 1,18 (m, 3H), 1,00 (m, 2H).

EJEMPLO 55

60 N-({4-[(Ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-{4-[3,5-dimetiladamantan-1-il]piperazin-1-il}benzamida

EJEMPLO 55A

4-[4-(3,5-Dimetiladamantan-1-il)piperazin-1-il]benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de hidrocloruro de 3,5-dimetiladamantan-1-amina por (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-amina en el EJEMPLO 53C.

## EJEMPLO 55B

Ácido 4-[4-(3,5-dimetiladamantan-1-il)piperazin-1-il]benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 55A por el EJEMPLO 8D en el EJEMPLO 8E.

## EJEMPLO 55C

N-({4-[(Ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-{4-[3,5-dimetiladamantan-1-il]piperazin-1-il}benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 55B por el EJEMPLO 8E en el EJEMPLO 8F. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (v br s, 1H), 9,18 (v br s, 1H), 8,62 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 4,07 (br s, 2H), 3,62 (br s, 2H), 3,28 (t, 2H), 3,10 (br m, 4H), 2,25 (m, 1H), 1,70 (m, 12H), 1,35 (s, 3H), 1,18 (m, 6H), 1,00 (m, 2H), 0,89 (s, 6H).

## EJEMPLO 58

4-(4-{2-[Adamantan-1-il]ethyl}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

## EJEMPLO 58A

4-[4-(Adamantan-1-ilacetil)piperazin-1-il]benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 10A por el EJEMPLO 8B y ácido 1-adamantilacético por ácido adamantano-1-carboxílico en el EJEMPLO 8C.

## EJEMPLO 58B

4-{4-[2-(Adamantan-1-il)ethyl]piperazin-1-il}benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 58A por el EJEMPLO 8C en el EJEMPLO 8D.

## EJEMPLO 58C

Ácido 4-[4-[2-(adamantan-1-il)ethyl]piperazin-1-il]benzoico

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 58B por el EJEMPLO 8D en el EJEMPLO 8E.

## EJEMPLO 58D

4-(4-{2-[Adamantan-1-il]ethyl}piperazin-1-il)-N-({4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 58C por el EJEMPLO 8E en el EJEMPLO 8F. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,10 (v br s, 1H), 9,44 (v br s, 1H), 8,62 (m, 2H), 7,96 (dd, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,02 (d, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,60 (br s, 2H), 3,29 (t, 2H), 3,10 (m, 6H), 1,95 (s, 3H), 1,65 (m, 12H), 1,45 (m, 8H), 1,18 (m, 3H), 1,00 (m, 2H).

## EJEMPLO 60

N-({4-[(Ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4'-({(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}metil)bifenil-4-carboxamida

## EJEMPLO 60A

4'-Formilbifenil-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 4A utilizando 4-yodobenzaldehído en lugar de 1-bromo-3-yodobenceno.

## EJEMPLO 60B

4'-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino) metil)bifenil-4-carboxilato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 7A utilizando (1S,2S,3S,5R)-2,6,6- trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-amina en lugar del EJEMPLO 60A y el EJEMPLO 6C en lugar de fenilpropanal.

## EJEMPLO 60C

- 10 4'-((3-Fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)propanamido)metil)bifenil-4-carboxilato de metilo

El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 46A utilizando el EJEMPLO 60B en lugar del EJEMPLO 45C.

- 15 EJEMPLO 60D

Ácido 4'-((3-fenil-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-il)propanamido)metil)bifenil-4-carboxílico

- 20 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 2B utilizando el EJEMPLO 60C en lugar del EJEMPLO 2A.

## EJEMPLO 60E

- 25 N-({4-[(Ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4'-({(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}metil)bifenil-4-carboxamida

- 30 El compuesto del título se preparó como se describe en el EJEMPLO 1B utilizando el EJEMPLO 60D en lugar del EJEMPLO 1A y EJEMPLO 2D en lugar de 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,90 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 8,59 (m, 1H), 7,94 (m, 3H), 7,73 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,5-7,26 (m, 7H), 4,61 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 2,88 (m, 3H), 2,30 (m, 3H), 1,66 (m, 10H), 1,20 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,87-1,06 (m, 10H).

## EJEMPLO 61

- 35 N-{3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il]benciliden}piperidin-1-il)benzamida

## EJEMPLO 61 A

- 40 4-(4-Oxopiperidin-1-il)benzoato de metilo

Este EJEMPLO se preparó utilizando métodos descritos por Bruncko, et. al., en J. Med. Chem. 2007, 50, 641-662.

## EJEMPLO 61B

- 45 4-(4-(2-Bromobenciliden)piperidin-1-il)benzoato de metilo

Se calentó dimetilsulfóxido (22,88 mL) con hidruro de sodio (0,332 g) a 70°C durante 1 hora, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió bromuro de (2-bromobencil)trifenilfosfonio (3,40 g) en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación se añadió una solución del EJEMPLO 6 A (1,8 g) en dimetilsulfóxido (5,20 mL) y la reacción se calentó a 70°C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se aciduló con una solución acuosa 1 M de HCl y se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó cuidadosamente con agua y con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a vacío. La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexanos al 100% a acetato de etilo al 20% en hexanos.

- 55 EJEMPLO 61C

Ácido 4-(4-(2-((1R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il)benciliden)piperidin-1-il)benzoico

- 60 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del ácido (1S)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-ilborónico por el EJEMPLO 40A y el EJEMPLO 61B por hidrocloruro de 8-((5-bromotiofen-2-il)metil)-8-azabiciclo[3,2,1]octano en el EJEMPLO 40B.

## EJEMPLO 61D

N-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2.2.1]hept-2-en-2-il]benciliden}piperidin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 61C por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 23A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,97 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,14 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,87 (d, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,40, 3,32, 3,24 (todo m, 6H total), 2,40 (t, 1H), 2,34 (m, 4H), 1,90 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,27 (m, 3H), 1,06 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,83 (s, 3H), 0,79 (s, 3H).

#### 10 EJEMPLO 63

4-[4-(2-{5-[4-(Adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}bencil)piperazin-1-il]-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida

15 RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 12,04 (s, 1H), 8,66 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,75 (d, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,57 (s, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,20-7,26 (m, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,78-3,89 (m, 2H), 3,31-3,37 (m, 6H), 3,26 (dd, 4H), 2,97-3,18 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,57-1,80 (m, 10H), 1,21-1,40 (m, 5H). EM (ESI) m/e 891 (M-H)<sup>-</sup>.

#### 20 EJEMPLO 69

1-[Adamantan-1-il]-4-{2-[(1-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoil}fenil)piperidin-4-iliden]metil}fenil}-N,N-difenil-1H-pirazol-3-carboxamida

#### 25 EJEMPLO 69A

Éster etílico de ácido 4-{4-[2-(1-adamantan-1-il-3-difenilcarbamoil-1H-pirazol-4-il)benciliden]piperidin-1-il}benzoico

30 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de difenilamiduro de ácido 1-adamantan-1-il-4-bromo-1H-pirazol-3-carboxílico por (3-bromotiofen-2-il)(2,6-dimetoxifénil)metanona en el EJEMPLO 68B.

#### EJEMPLO 69B

Ácido 4-{4-[2-(1-adamantan-1-il-3-difenilcarbamoil-1H-pirazol-4-il)benciliden]piperidin-1-il}-benzoico

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 69A por el EJEMPLO 50A en el EJEMPLO 50B.

#### EJEMPLO 69C

40 1-[Adamantan-1-il]-4-{2-[(1-{4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoil}fenil)piperidin-4-iliden]metil}fenil}-N,N-difenil-1H-pirazol-3-carboxamida

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 69B por el EJEMPLO 1 y el EJEMPLO 23A A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (500 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,95 (s, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (m, 4H), 7,19 (m, 4H), 7,13 (m, 3H), 6,91 (m, 6H), 5,58 (s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,25 (m, 6H), 2,23 (m, 4H), 2,07 (m, 3H), 1,89 (m, 6H), 1,62 (m, 8H), 1,26 (m, 3H).

#### 50 EJEMPLO 70

N-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-{2-[octahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il](3-fenilpropanoil)amino]bencil)piperazin-1-il)benzamida

#### 55 EJEMPLO 70A

4-(4-{2-[Octahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il](3-fenilpropanoil)amino]bencil)piperazin-1-il)benzoato de etilo

60 El EJEMPLO 16C (60 mg), cloruro de 3-fenilpropanoilo (22 mg) y diisopropiletilamina (0,05 mL) se disolvieron en diclorometano anhídrido (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante purificación en columna ultrarrápida con metanol al 0-5% en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

## EJEMPLO 70B

Ácido 4-(4-{2-[octahidro-1*H*-4,7-metanoinden-5-il (3-fenilpropanoil)amino]bencil}piperazin-1-il)benzoico

- 5 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 70A por el EJEMPLO 2A en el EJEMPLO 2b.

## EJEMPLO 70C

- 10 N-({3-Nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(2-[octahidro-1*H*-4,7-Metanoinden-5-il(3-fenilpropanoil)amino]bencil}piperazin-1-il)benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 70B por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 23A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,03 (m, 1H), 8,64 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,58 (s, 1H), 7,39 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,00 (m, 5H), 4,32 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,26 (m, 8H), 2,81 (m, 6H), 2,19 (m, 2H), 1,90 (m, 4H), 1,67 (m, 7H), 1,22 (m, 11H).

## EJEMPLO 71

- 20 4-[4-(2-{5-[8-Azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}benciliden)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil})benzamida

## EJEMPLO 71 A

- 25 4-(4-(2-(5-(8-Azabiciclo[3,2,1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)benciliden)piperidin-1-il)benzoato de etilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de hidrocloruro de 8-((5-bromotiofen-2-il)metil)-8-azabiciclo[3,2,1]octano por (3-bromotiofen-2-il)(2,6-dimetoxifenil)metanona en el EJEMPLO 68B.

- 30 EJEMPLO 71B

Ácido 4-(4-(2-(5-(8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-ilmetil)tiofen-2-il)benciliden)piperidin-1-il)benzoico

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 71 A por el EJEMPLO 50A en el EJEMPLO 50B.

## EJEMPLO 71C

- 40 4-[4-(2-{5-[8-Azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}benciliden)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil})benzamida

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 71B por el EJEMPLO 1A y el EJEMPLO 23A por 4-cloro-3-nitrobencenosulfonamida en el EJEMPLO 1B. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,54 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,53 (m, 3H), 7,34 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,81 (dd, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,37 (br s, 1H), 4,36 (d, 2H), 3,82 (m, 3H), 3,36 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,18 (m, 2H), 2,36 (m, 3H), 2,23 (m, 4H), 1,90 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,62 (m, 5H), 1,40 (m, 3H).

## EJEMPLO 72

- 50 N-({3-Nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-[4-(4-{{(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}benciliden})piperidin-1-il]benzamida

## EJEMPLO 72A

- 55 4-(4-(4-Bromobenciliden)piperidin-1-il)benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de bromuro de (4-bromobencil)trifenilfosfonio por bromuro de (2-bromobencil)trifenilfosfonio en el EJEMPLO 61B.

- 60 EJEMPLO 72B

4-(4-(4-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)benciliden)piperidin-1-il)benzoato de etilo

El EJEMPLO 72A (40 mg), (1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-amina (100 µl), 2,2'-bis(difenilfosfino)-

5 1,1'-binaftilo (9,2 mg,), acetato de paladio(II) (2,4 mg), y terc-butóxido de sodio (14 mg) se añadieron a tolueno (0.2 mL), la reacción se purgó con nitrógeno y se calentó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió, a continuación se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la concentración, la sustancia bruta se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando hexanos/acetato de etilo 94/6.

## EJEMPLO 72C

10 Ácido 4-(4-(4-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)benciliden)piperidin-1-il)benzoico

15 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 72B por el EJEMPLO 8D en el EJEMPLO 8E.

## EJEMPLO 72D

15 N-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-[4-(4-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il)amino)benciliden)piperidin-1-il]benzamida

20 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 72C por el EJEMPLO 8E y el EJEMPLO 23A por el EJEMPLO 2D en el EJEMPLO 8F. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 11,97 (br s, 1H), 8,65 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,06 (br s, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,90 (v br s, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 5H), 3,33 (t, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,60 (m, 3H), 1,25 (m, 5H), 1,21 (s, 3H), 1,09 (d, 1H), 1,00 (s, 6H).

## EJEMPLO 73

25 N-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-[4-(3-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il)amino)benciliden)piperidin-1-il]benzamida

## EJEMPLO 73A

30 4-(4-(3-Bromobenciliden)piperidin-1-il)benzoato de etilo

35 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de bromuro de (3-bromobencil)trifenilfosfonio por bromuro de (2-bromobencil)trifenilfosfonio en el EJEMPLO 61B.

## EJEMPLO 73B

40 4-(4-(3-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-Trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)benciliden)piperidin-1-il)benzoato de etilo

45 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 73A por el EJEMPLO 72A en el EJEMPLO 72B.

## EJEMPLO 73C

50 Ácido 4-(4-(3-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptan-3-ilamino)benciliden)piperidin-1-il)benzoico

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 73B por el EJEMPLO 8D en el EJEMPLO 8E.

## EJEMPLO 73D

60 N-(3-Nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-[4-(3-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il)amino)benciliden)piperidin-1-il]benzamida

55 El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del EJEMPLO 73C por el EJEMPLO 8E y el EJEMPLO 23A por el EJEMPLO 2D en el EJEMPLO 8F. RMN H<sup>1</sup> (300 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ 12,00 (br s, 1H), 8,68 (t, 1H), 8,63 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,18 (v br s, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,75 (v br s, 2H), 6,26 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,50 (m, 5H), 3,37 (t, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,37 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,94 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,60 (m, 3H), 1,25 (m, 5H), 1,20 (s, 3H), 1,12 (d, 1H), 1,00 (s, 6H).

## EJEMPLO 74

4-[4-(2-{5-[4-(Adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}benciliden)piperidin-1-il]-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-

ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida

5 RMN H<sup>1</sup> (400 MHz, dimetilsulfóxido-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,96 (s, 1H), 8,59-8,72 (m, 2H), 7,93 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,22-7,40 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,43 (s, 1H), 3,83 (dd, 2H), 3,53-3,62 (m, 2H), 3,37-3,43 (m, 4H), 3,19-3,29 (m, 2H), 2,40-2,46 (m, 2H), 2,28-2,36 (m, 2H), 1,97 (s, 2H), 1,83-1,93 (m, 5H), 1,55-1,70 (m, 6H), 1,18-1,31 (m, 2H). EM (ESI) m/e 888 (M-H)<sup>-</sup>.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

- 5        4-(4-{acetil[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;  
       4-(4-{bencil[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;  
 10      N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-3'-([(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)bifenil-4-carboxamida;  
       N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-[(fenilacetil][(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)piperidin-1-il)benzamida;  
 15      N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-4'-([(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)bifenil-4-carboxamida;  
       N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-4'-((3-fenilpropil)([1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)bifenil-4-carboxamida;  
       4-(4-[(1R,5R)-3-bromo-5-metiladamantan-1-il]metil)piperazin-1-il)-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;  
 20      N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)-4-(4-[(3,5-dimetiladamantan-1-il]metil)piperazin-1-il)benzamida;  
       N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-2-[(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il]bencil)piperazin-1-il)benzamida;  
 25      N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-2-octahidro-1H-4,7-metanoinden-5-ilamino)bencil)piperazin-1-il)benzamida;  
       N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-[4-(2-[(1R,4R,6S)-5,5,6-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-il]amino)bencil)piperazin-1-il]benzamida;  
       4-[4-(2-[(1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-il]amino)bencil)piperazin-1-il]-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida;  
 30      4-(4-[(1R,5R)-2-(4-clorofenil)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-en-3-il]metil)piperazin-1-il)-N-(4-[(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida;  
       4-4-[(2-[(adamantan-2-ilmetil)amino]-5,5-dimetilciclohexil)metil)piperazin-1-il]-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida;  
 35      4-4-[(5,5-dimetil-2-[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)ciclohexil]metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida;  
       4-4-[(2-(3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il)-5-nitrobencil)piperazin-1-il]-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida;  
       4-(4-2-[2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il]bencil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida;  
 40      1-[adamantan-1-il]-4-2-[(4-4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoiil)fenil]piperazin-1-il)-N,N-difenil-1H-pirazol-3-carboxamida;  
       4-(4-12-[2-(adamantan-1-il)-6-metilimidazo[1,2-a]piridin-8-il]bencil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida;  
 45      N-(adamantan-2-il)-6-metil-8-2-[(4-4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoiil)fenil]piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida;  
       4-(4-2-[(1R,5S)-6,6-dimetilbiciclo[3,1,1]hept-2-en-2-il]bencil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida;  
       N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-2-[5,5,6-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il]bencil)piperazin-1-il)benzamida;  
 50      N-bencil-7,7-dimetil-2-2-[(4-4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoiil)fenil]piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida;  
       4-[4-(2-[(1R,5S)-8-metil-8-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il]amino)bencil)piperazin-1-il]-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida;  
 55      N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-[4-(2-[(1R,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino)bencil)piperazin-1-il]benzamida;  
       4-(4-2-[3-azabiciclo[3,2,2]non-3-il]bencil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)benzamida;  
       N-(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil)-4-(4-2-[triciclo[4,3,1,1<sup>3,8</sup>]undec-4-en-4-il]bencil)piperazin-1-il)benzamida;  
 60      7,7-dimetil-2-2-[(4-4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoiil)fenil]piperazin-1-il)-N-fenilbiciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxamida;  
       7,7-dimetil-2-2-[(4-4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoiil)fenil]piperazin-1-il)-N-(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il)bencil)piperazin-1-il)benzamida;  
       N-(adamantan-1-ilmetil)-7,7-dimetil-2-2-[(4-4-[(3-nitro-4-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil)sulfonil]carbamoiil)fenil]piperazin-1-il)metil)fenicl)piperazin-1-il)benzamida;

- N-ciclopropil-7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}biciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxamida; Ácido 7,7-dimetil-2-{2-[4-{4-[({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil}piperazin-1-il)metil]fenil}biciclo[2,2,1]hept-2-eno-1-carboxílico; 4-[4-(2-{5-[8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil-2-tienil}bencil)piperazin-1-y1]-N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida; N-({4-[{(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-(4-{(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}piperidin-1-il)benzamida; 4-[4-[adamantan-1-ilmetil)piperazin-1-il]-N-({4-[{(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida; 4-(4-{2-[adamantan-1-il]-2-oxoetil)piperazin-1-il]-N-({4-[{(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida; N-({4-[{(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-{4-[{(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]piperazin-1-il)benzamida; 4-{4-[adamantan-1-il]piperazin-1-il}-N-({4-[{(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida; N-({4-[{(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4-{4-[3,5-dimetiladamantan-1-il]piperazin-1-il)benzamida; 4-(4-{2-[adamantan-1-il]etil)piperazin-1-il]-N-({4-[{(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)benzamida; N-({4-[{(ciclohexilmethyl)amino]-3-nitrofenil}sulfonil)-4'-({(3-fenilpropanoil)[(1S,2S,3S,5S)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}metil)bifenil-4-carboxamida; N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[{(R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il}benciliden}piperidin-1-il)benzamida; 4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}bencil)piperazin-1-il]-N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida; 1-[adamantan-1-il]-4-{2-[1-{4-[({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)carbamoi]fenil}piperidin-4-iliden)metil]fenil}-N,N-difenil-1H-pirazol-3-carboxamida; N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[octahidro-1H-4,7-metanoinden-5-il(3-fenilpropanoil)amino]bencil)piperazin-1-il)benzamida; 4-[4-(2-{5-[8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-ilmetil]-2-tienil}benciliden)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida; N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-[4-{4-[{(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}benciliden}piperidin-1-il]benzamida; N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-[4-{3-[{(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]hept-3-il]amino}benciliden}piperidin-1-il]benzamida; and 4-[4-(2-{5-[4-(adamantan-1-il)-1,3-tiazol-2-il]-2-tienil}benciliden)piperidin-1-il]-N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)benzamida.
- 35 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es N-({3-Nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[{(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il}benciliden}piperidin-1-il)benzamida o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.
- 40 3. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o una sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1.
- 45 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, en donde dicho compuesto es N-({3-nitro-4-[{(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]fenil}sulfonil)-4-(4-{2-[{(1R,4R)-1,7,7-trimetilbiciclo[2,2,1]hept-2-en-2-il}benciliden}piperidin-1-il)benzamida o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.
- 50 5. El compuesto o sal terapéuticamente aceptable de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso en el tratamiento del cáncer de vejiga, cáncer de cerebro, cáncer de mama, cáncer de médula ósea, cáncer cervical, leucemia linfocítica crónica, cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer hepatocelular, leucemia linfoblástica, linfoma folicular, una neoplasia linfoide con origen en células T o células B, melanoma, leucemia mielógena, mieloma, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de próstata, cáncer de pulmón de células pequeñas o cáncer de bazo.