



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 849 959**

⑮ Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.08.2017 PCT/US2017/045428**

⑰ Fecha y número de publicación internacional: **08.02.2018 WO18027097**

⑯ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.08.2017 E 17754889 (8)**

⑯ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.10.2020 EP 3494115**

⑮ Título: **Derivados de N-(fenilsulfonil)benzamida como inhibidores de Bcl-2**

⑯ Prioridad:

05.08.2016 US 201662371504 P
03.02.2017 US 201762454101 P

⑮ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.08.2021

⑯ Titular/es:

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

⑯ Inventor/es:

WANG, SHAO MENG y CHEN, JIAN YONG

⑯ Agente/Representante:

GONZÁLEZ PESES, Gustavo Adolfo

Observaciones:

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

ES 2 849 959 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

Derivados de N-(fenilsulfonil)benzamida como inhibidores de Bcl-2

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

5 La presente divulgación proporciona inhibidores de la proteína Bcl-2 y procedimientos terapéuticos para tratar enfermedades, trastornos o afecciones en los que la inhibición de las proteínas Bcl-2 proporciona un beneficio.

Antecedentes

10 La apoptosis, el proceso de muerte celular programada, es un proceso biológico esencial para la homeostasis de los tejidos. En mamíferos, se ha demostrado que regula el desarrollo embrionario temprano. Más adelante en la vida, la muerte celular es un mecanismo predeterminado mediante el cual se eliminan las células potencialmente peligrosas, por ejemplo, las células que tienen defectos cancerosos. Se conocen varias rutas apoptóticas. Una de las rutas apoptóticas más importantes implica la familia de proteínas Bcl-2, que son reguladores clave de la ruta mitocondrial (también llamada "intrínseca") de la apoptosis. Véase Danial and Korsmeyer, Cell 116: 205-219 (2004). Los dominios de homología estructural BH1, BH2, BH3 y BH4 son característicos de las proteínas de la familia Bcl-2. La familia de proteínas Bcl-2 se puede clasificar adicionalmente en tres subfamilias dependiendo de cuántos dominios de homología contenga cada proteína y de su actividad biológica, es decir, si tiene función proapoptótica o antiapoptótica.

15 El primer subgrupo de proteínas Bcl-2 contiene proteínas que tienen los cuatro dominios de homología, es decir, BH1, BH2, BH3 y BH4. Su efecto general es antiapoptótico, es decir, evitar que una célula inicie un proceso de muerte celular. Las proteínas tales como Bcl-2, Bcl-w, Bcl-xL, Mcl-1 y Bfl-1/A1 son miembros de este primer subgrupo. Las proteínas que pertenecen al segundo subgrupo de proteínas Bcl-2 contienen los tres dominios de homología BH1, BH2 y BH3 y tienen un efecto proapoptótico. Las dos principales proteínas representativas de este segundo subgrupo son Bax y Bak. El tercer subgrupo de proteínas Bcl-2 está compuesto por proteínas que contienen solo el dominio BH3 y los miembros de este subgrupo se denominan usualmente "proteínas solo BH3". Su efecto biológico sobre la célula es proapoptótico. Bim, Bid, Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf y Puma son ejemplos de esta tercera subfamilia de proteínas. El mecanismo exacto por el cual las proteínas de la familia Bcl-2 regulan la muerte celular no se conoce del todo. En una hipótesis de regulación de la muerte celular por las proteínas de la familia Bcl-2, las proteínas solo BH3 se clasifican además ien sea como "activador", por ejemplo, Bim y Bid, o "sensibilizador", por ejemplo, Bad, Bik, Noxa, Hrk, Bmf y Puma, proteínas que dependen de su función reguladora.

20 Una de las claves de la homeostasis tisular es lograr un equilibrio en las interacciones entre los tres subgrupos de proteínas Bcl-2 en las células. Los estudios han dilucidado los mecanismos mediante los cuales los subgrupos proapoptóticos y antiapoptóticos de las proteínas de la familia Bcl-2 interactúan para permitir que una célula sufra una muerte celular programada. Después de recibir señales intra o extracelulares en las células, se produce la activación postraduccional o transcripcional de las proteínas solo BH3. Las proteínas solo BH3 son los inductores primarios de una cascada apoptótica que incluye, como una etapa, la activación de las proteínas proapoptóticas Bax y Bak en la membrana mitocondrial de las células. Tras la activación de Bax y/o Bak que ya están bien sea ancladas a la membrana mitocondrial o migran a esta membrana, Bax y/o Bak se oligomerizan para dar como resultado la permeabilización de la membrana externa mitocondrial (MOMP), la liberación de citocromo C y la activación corriente abajo de caspasas efectoras, para finalmente dar como resultado la apoptosis celular. Algunos investigadores plantean la hipótesis de que ciertas proteínas solo BH3, por ejemplo, Puma, Bim, Bid son "activadoras" en el sentido de que 25 estas proteínas se involucran directamente con las proteínas proapoptóticas Bax y Bak para iniciar MOMP, mientras que otras proteínas solo BH3, por ejemplo, Bad, Bik y Noxa, son "sensibilizadoras" e inducen la oligomerización de Bax y Bak indirectamente uniendo proteínas anti-apoptóticas, por ejemplo, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, y desplazando y "liberando" las proteínas "activadoras" de solo BH3, que subsecuentemente se unen a y activan proteínas proapoptóticas, por ejemplo, Bax, Bak, para inducir la muerte celular. Otra investigación sugiere que las proteínas anti-apoptóticas se involucran y secuencian a Bax y Bak directamente y que todas las proteínas solo BH3 regulan esta interacción al unirse a proteínas anti-apoptóticas, por ejemplo, Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Mcl-1, lo que da como resultado la liberación de Bax y Bak. Véase Adams and Cory, Oncogene 26: 1324-1337 (2007) y Willis et al., Science 315: 856-40 859 (2007). Aunque las interacciones exactas a través de las cuales las proteínas antiapoptóticas y proapoptóticas de la familia Bcl-2 regulan la apoptosis siguen bajo investigación, existe una gran cantidad de evidencia científica que 45 demuestra que los compuestos que inhiben la unión de proteínas solo BH3 a proteínas de la familia Bcl-2 antiapoptótica promueven la apoptosis en las células.

50 Las rutas apoptóticas desreguladas se han implicado en la patología de muchas enfermedades importantes tales como afecciones neurodegenerativas (apoptosis sobreregulada), tales como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer; y enfermedades proliferativas (apoptosis subregulada) tales como, por ejemplo, cáncer, enfermedades autoinmunes y afecciones protrombóticas.

55 La apoptosis subregulada (y más particularmente la familia de proteínas Bcl-2) puede estar involucrada en la aparición de malignidad cancerosa. La investigación ha demostrado, por ejemplo, que las proteínas antiapoptóticas, Bcl-2 y Bcl-xL, se sobreexpresan en muchos tipos de células cancerosas. Véase Zhang, Nature Reviews Drug Discovery 1: 101

(2002); Kirkin et al, *Biochimica et Biophysica Acta* 1644:229-249 (2004); and Amundson et al., *Cancer Research* 60:6101-6110 (2000). El efecto de esta desregulación es la supervivencia de las células alteradas que de otro modo habrían sufrido apoptosis en condiciones normales. Se cree que la repetición de estos defectos asociados con la proliferación no regulada es el punto de partida de la evolución cancerosa. Además, la investigación ha demostrado que las proteínas solo BH3 pueden actuar como supresores de tumores cuando se expresan en animales enfermos.

5 Estos hallazgos han hecho posibles nuevas estrategias en el descubrimiento de fármacos para atacar el cáncer. Si una molécula pequeña que pudiera imitar el efecto de las proteínas solo BH3 pudiera ingresar a la célula y superar la sobreexpresión de la proteína antiapoptótica, entonces sería posible restablecer el proceso apoptótico. Esta estrategia puede tener la ventaja de que puede aliviar el problema de la resistencia a los fármacos, que suele ser consecuencia 10 de la desregulación apoptótica (supervivencia anormal). Se han revisado las estrategias terapéuticas para dirigirse a Bcl-2 y Bcl-XL en el cáncer para restaurar la sensibilidad de las células cancerosas y superar la resistencia de las células cancerosas a la apoptosis. Véase Adams et al., *Science* 281:1322 (1998) and Reed, *Adv. Pharmacol.* 41:501 (1997); Reed et al., *J. Cell. Biochem.* 60:23 (1996).

15 Las plaquetas también contienen la maquinaria apoptótica necesaria, por ejemplo, Bax, Bak, Bcl-xL, Bcl-2, citocromo c, caspasa-9, caspasa-3 y APAF-1, para ejecutar la muerte celular programada a través de la ruta apoptótica intrínseca. Aunque la producción de plaquetas circulantes es un proceso fisiológico normal, un número de enfermedades son causadas o exacerbadas por el exceso de, o la activación no deseada de las plaquetas. Esto sugiere que los agentes terapéuticos capaces de inhibir proteínas antiapoptóticas en plaquetas y reducir el número de 20 plaquetas en mamíferos pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones y enfermedades protrombóticas que se caracterizan por un exceso o una activación no deseada de plaquetas.

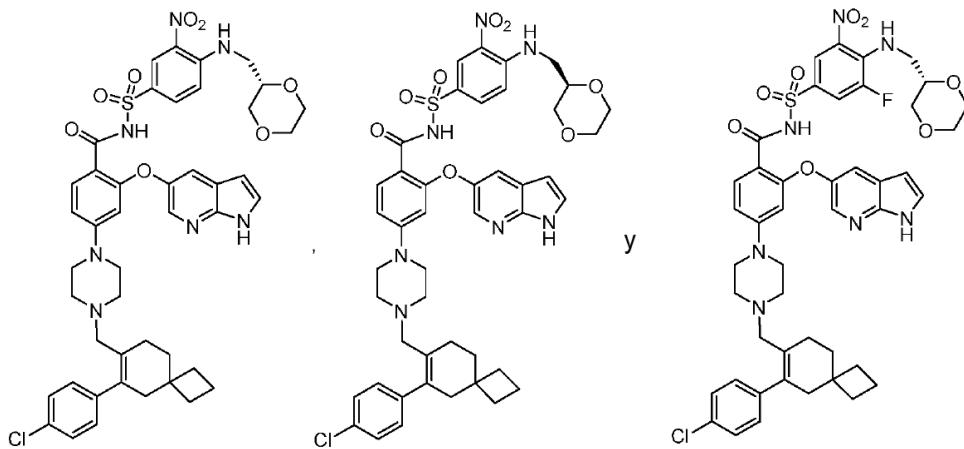
25 Los miméticos de la proteína BH3 de molécula pequeña, tales como ABT-737 y ABT-263, se unen fuertemente a un subconjunto de proteínas Bcl-2 antiapoptóticas, incluidas Bcl-2, Bcl-w y Bcl-xL, y débilmente a Mcl-1 y A1. Estas moléculas pequeñas se probaron en estudios con animales y demostraron actividad citotóxica en ciertos modelos de xenoinjerto como agentes únicos, así como también potenciaron los efectos de un número de agentes quimioterapéuticos en otros modelos de xenoinjerto cuando se usaron en combinación. Véase Tse, C. et al., *Cancer Res* 68: 3421-3428 (2008) y van Delft, M. F. et al., *Cancer Cell* 10: 389-399 (2006). Estos estudios *in vivo* sugieren la utilidad potencial de los inhibidores de las proteínas anti-apoptóticas de la familia Bcl-2 para el tratamiento de enfermedades que implican una ruta apoptótica desregulada. ABT-199 (Venetoclax) es un potente inhibidor de Bcl-2 30 que ha sido aprobado por la U.S. Food and Drug Administration para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica. Véase Cang et al., *Journal of Hematology & Oncology* 8: 129 (2015) y Souers et al., *Nature Medicine* 19: 202-208 (2013).

35 Los niveles de expresión natural de los miembros de la familia de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2 varían en diferentes tipos de células. Por ejemplo, en las plaquetas jóvenes, la proteína Bcl-xL está altamente expresada y juega un papel importante en la regulación de la muerte celular (esperanza de vida) de las plaquetas. Además, en ciertos tipos de células cancerosas, la supervivencia de las células cancerosas se atribuye a la desregulación de la ruta apoptótica causada por la sobreexpresión de uno o más miembros de la familia de la proteína Bcl-2 antiapoptótica. En vista del 40 importante papel de la familia de proteínas Bcl-2 en la regulación de la apoptosis tanto en células cancerosas como normales, es decir, no cancerosas, y la variabilidad reconocida entre tipos de células de la expresión de la proteína de la familia Bcl-2, resulta ventajoso tienen un inhibidor de molécula pequeña que direcciona selectivamente y preferiblemente se une a un tipo o subconjunto de proteínas anti-apoptóticas Bcl-2, por ejemplo, a un miembro de la familia anti-apoptótica Bcl-2 que se sobreexpresa en un cierto tipo de cáncer. Tal compuesto selectivo también puede conferir ciertas ventajas en el entorno clínico, al proporcionar, por ejemplo, la flexibilidad para seleccionar un régimen de dosificación, un efecto tóxico reducido en el objetivo en las células normales, entre otros, por ejemplo, se ha observado linfopenia en ratones deficientes en Bcl-2. Véase Nakayama, K. et al. *PNAS* 91: 3700-3704 (1994).

45 Existe una necesidad constante de moléculas pequeñas que inhiban selectivamente la actividad de un tipo o subconjunto de proteínas Bcl-2 para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como el cáncer.

Breve resumen de la invención

Visto desde un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



Visto desde un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 Visto desde un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto del primer aspecto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del segundo aspecto, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto.

10 Visto desde un cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto del primer aspecto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica del segundo aspecto, para su uso en el tratamiento de un cáncer en un sujeto, en el que el cáncer se selecciona de el grupo formado por leucemia monocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de linaje mixto, carcinoma de línea media NUT, mieloma múltiple, cáncer de pulmón de células pequeñas, neuroblastoma, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de próstata y cáncer de mama.

15 Además, la presente divulgación proporciona compuestos representados por cualquiera de las Fórmulas I-A o I-VIII, a continuación, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, hidratos, de los mismos, denominados colectivamente en el presente documento como "Compuestos de la Divulgación".

Además, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

20 Además, la presente divulgación proporciona un procedimiento para inhibir proteínas Bcl-2, por ejemplo, Bcl-2, Bcl-w, Bcl-xL, Mcl-1 y Bfl-1/A1, o cualquier combinación de las mismas, en un sujeto, por ejemplo, un ser humano, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de al menos un Compuesto de la Divulgación.

25 Además, la presente divulgación proporciona procedimientos para tratar o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones, por ejemplo, una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo, cáncer, por ejemplo, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma no Hodgkin (NHL), leucemia mielógena aguda (AML), leucemia linfoide (o linfocítica) crónica (CLL), o leucemia linfoblástica aguda (ALL), en un sujeto que responde a la inhibición de proteínas Bcl-2, por ejemplo, Bcl-2 y/o Bcl-xL, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un Compuesto de la Divulgación.

Además, la presente divulgación proporciona el uso de Compuestos de la Divulgación como inhibidores de una o más proteínas Bcl-2, por ejemplo, Bcl-2 y/o Bcl-xL.

30 Además, la presente divulgación proporciona el uso de Compuestos de la Divulgación como inhibidores de Bcl-xL.

Además, la presente divulgación proporciona el uso de Compuestos de la Divulgación como inhibidores de Bcl-xL.

35 Además, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de enfermedades, trastornos o afecciones que responden a la inhibición de las proteínas Bcl-2, por ejemplo, Bcl-2 y/o Bcl-xL, en la que la composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Divulgación opcionalmente mezclado con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Además, la presente divulgación proporciona Compuestos de la Divulgación para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo, cáncer, en un sujeto, por ejemplo, un ser humano.

Además, la presente divulgación proporciona un Compuesto de la Divulgación para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o afección, por ejemplo, una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo, cáncer, en un sujeto, por ejemplo, un ser humano.

Además, la presente divulgación proporciona un kit que comprende un Compuesto de la Divulgación.

5 Además, la presente divulgación proporciona un kit que comprende un Compuesto de la Divulgación y un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección de interés, y un prospecto que contiene instrucciones para su uso en el tratamiento de esa enfermedad, trastorno, o afección.

Además, la presente divulgación proporciona una composición que comprende: (a) un Compuesto de la Divulgación; (b) un segundo agente terapéuticamente activo; y (c) opcionalmente un excipiente y/o un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Las realizaciones y ventajas adicionales de la invención se expondrán, en parte, en la descripción que sigue, y se derivarán de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de la divulgación. Las realizaciones y ventajas de la invención se realizarán y alcanzarán por medio de los elementos y combinaciones señalados particularmente en las reivindicaciones adjuntas.

15 Debe entenderse que tanto el resumen anterior como la siguiente descripción detallada de la invención son únicamente ilustrativos y explicativos y no limitan la invención según se reivindica.

Descripción detallada de dibujos

20 La Figura 1 es una ilustración (análisis de transferencia Western) que muestra la expresión de PARP, caspasa-3 escindida y Bcl-2 en tejidos tumorales de xenoinjerto RS4;11 obtenidos de ratones después de la administración de los Compuestos de la Divulgación y ABT-199.

La Figura 2 es una ilustración (análisis de transferencia Western) que muestra la expresión de PARP y caspasa-3 en tejidos tumorales de xenoinjerto RS4;11 obtenidos de ratones después de la administración de los Compuestos de la Divulgación.

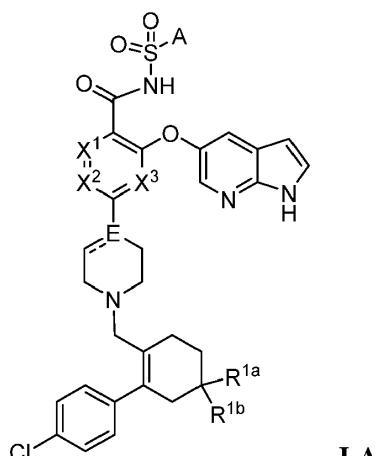
25 La Figura 3 es un gráfico de líneas que muestra la actividad antitumoral del Comp. No. 6 en el modelo de xenoinjerto de leucemia RS4;11.

La Figura 4 es un gráfico de líneas que muestra el peso del ratón tras la administración del Comp. No. 6 en el modelo de xenoinjerto de leucemia RS4;11.

Descripción detallada de la invención

30 Los Compuestos de la Divulgación inhiben las proteínas Bcl-2, por ejemplo, Bcl-2 y/o Bcl-xL. En vista de esta propiedad, los Compuestos de la Divulgación son útiles para tratar o prevenir enfermedades, trastornos o afecciones, por ejemplo, una enfermedad hiperproliferativa, por ejemplo, cáncer, que responde a la inhibición de proteínas Bcl-2 en un sujeto. Los cánceres que responden a la inhibición de las proteínas Bcl-2 incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón de células pequeñas, NHL, AML, CLL y ALL.

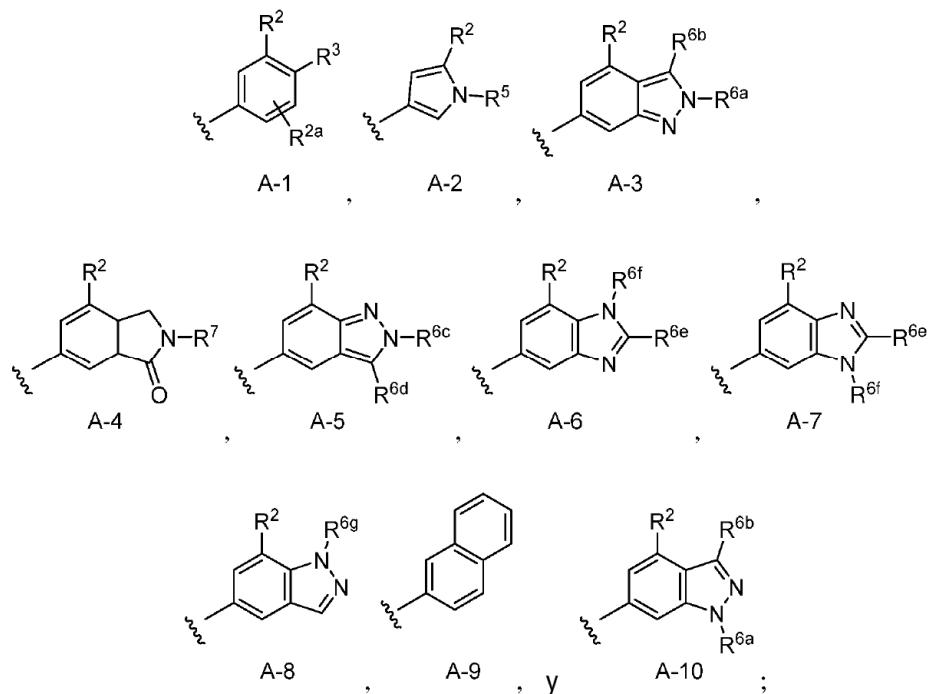
Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula I-A:



35

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en:



E es un átomo de carbono y --- es un doble enlace; o

E es un -C(H)- y --- es un enlace sencillo; o

E es un átomo de nitrógeno y --- es un enlace sencillo;

5 X^1 , X^2 , y X^3 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en $-CR^8=$ y $-N=$;

R^{1a} y R^{1b} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido de 3, 4 o 5 miembros; o

R^{1a} y R^{1b} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterocíclico de 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido;

10 R^2 se selecciona del grupo que consiste en $-NO_2$, $-SO_2CH_3$, y $-SO_2CF_3$;

R^{2a} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-CN$, $-C=CH$, y $-N(R^{4a})(R^{4b})$;

R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, heterociclo, heteroalquilo, (cicloalquil)alquilo y (heterociclo)alquilo;

15 R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_{1-4} ;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclo, heteroalquilo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo;

20 R^{6a} , R^{6c} , R^{6e} , R^{6f} , y R^{6g} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo, heteroalquilo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo ;

R^{6b} y R^{6d} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-4} , y halógeno;

25 R^7 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, heterociclo, heteroalquilo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo; y

R^8 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halógeno.

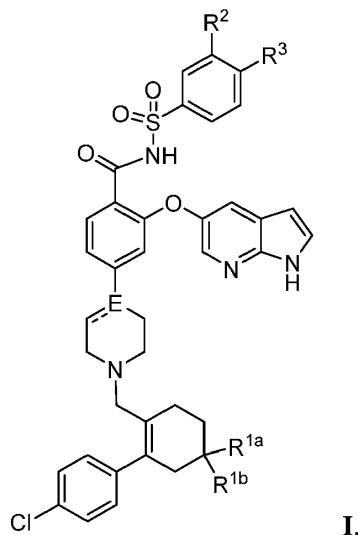
Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula I-A, en la que:

A se selecciona del grupo que consiste en A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, y A-9;

R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclo, heteroalquilo, (cicloalquil)alquilo, y (heterociclo)alquilo; y

5 R^{6a}, R^{6c}, R^{6e}, R^{6f}, y R^{6g} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclo, heteroalquilo, (cicloalquil)alquilo y (heterociclo)alquilo.

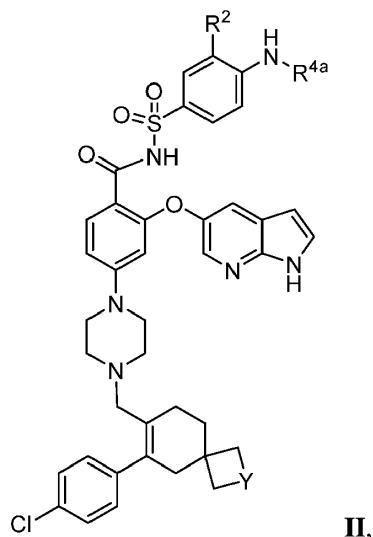
Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

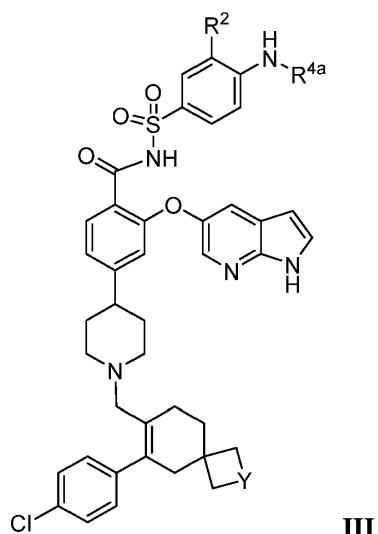
- 10 E es un átomo de carbono y --- es un doble enlace; o
 E es un -C(H)- y --- es un enlace sencillo; o
 E es un átomo de nitrógeno y --- es un enlace sencillo;
 R^{1a} y R^{1b} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido de 3, 4 o 5 miembros; o
- 15 R^{1a} y R^{1b} tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos forman un heterocíclico de 4 o 5 miembros opcionalmente sustituido;
- R² se selecciona del grupo que consiste en -NO₂, -SO₂CH₃, y -SO₂CF₃;
- R³ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, -CN, -C≡CH, y -N(R^{4a})(R^{4b});
- 20 R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido, heterociclo, (cicloalquil)alquilo y (heterociclo)alquilo; y
 R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula II:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que Y se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -O-, y R² y R^{4a} son como se define en relación con la Fórmula I.

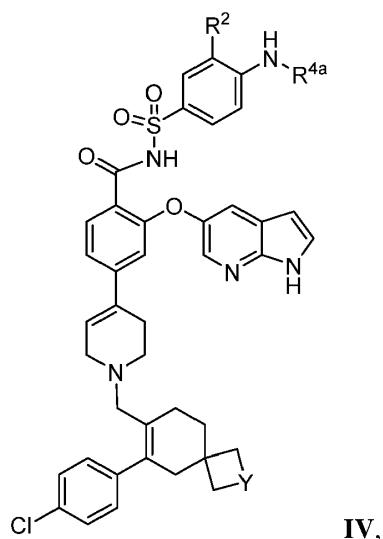
Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **III**:



5

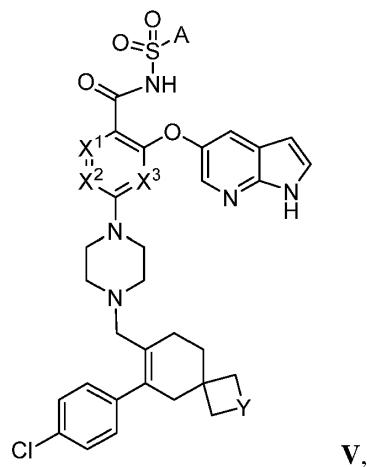
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que Y se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -O-, y R² y R^{4a} son como se define en relación con la Fórmula I.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **IV**:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que Y se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -O-, y R² y R^{4a} son como se define en relación con la Fórmula I.

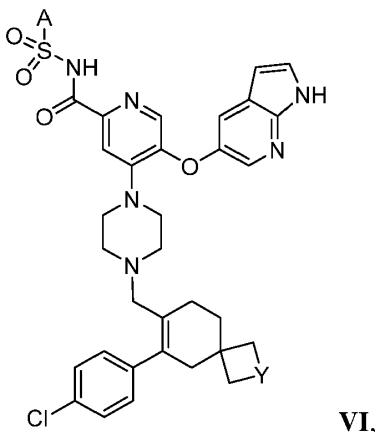
Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula V:



5

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que Y se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -O-, y A, X¹, X², y X³ son como se define en relación con la Fórmula I-A.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula VI:



10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que Y se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -O-, y A es como se define en relación con la Fórmula I-A.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VI**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A es A-1.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VI**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A es A-2.

5 Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VI**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A es A-3.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VI**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A es A-4.

10 Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VI**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A es A-5.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VI**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A es A-6.

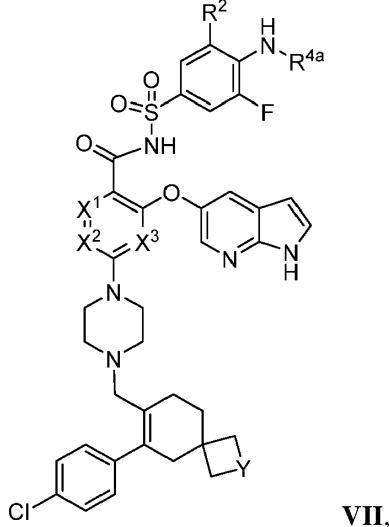
Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VI**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A es A-7.

15 Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VI**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A es A-8.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VI**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A es A-9.

20 Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VI**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que A es A-10.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **VII**:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que Y se selecciona del grupo que consiste en -CH₂- y -O-, y X¹, X², X³, R², y R^{4a} son como se define en relación con la Fórmula **I-A**.

25 Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VII**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X¹, X², y X³ son cada uno -CH=.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VII**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X¹ es -CF=, y X² y X³ son cada uno -CH=.

30 Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VII**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X¹ y X³ son cada uno -CH=, y X² es -CF=.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VII**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X¹ y X² son cada uno -CH=, y X³ es -CF=.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VII**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X¹ es -N=, y X² y X³ son cada uno -CH=.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VII**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X^1 y X^3 son cada uno $-CH=$, y X^2 es $-N=$.

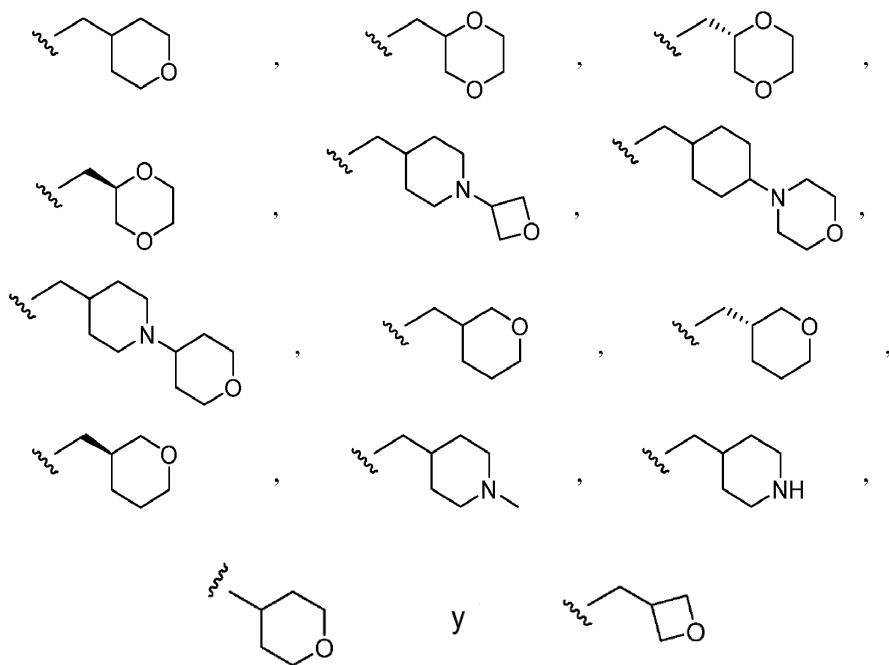
Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **I-A**, **V**, o **VII**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que X^1 y X^2 son cada uno $-CH=$, y X^3 es $-N=$.

- 5 Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas **II-VII**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que Y es $-O-$.

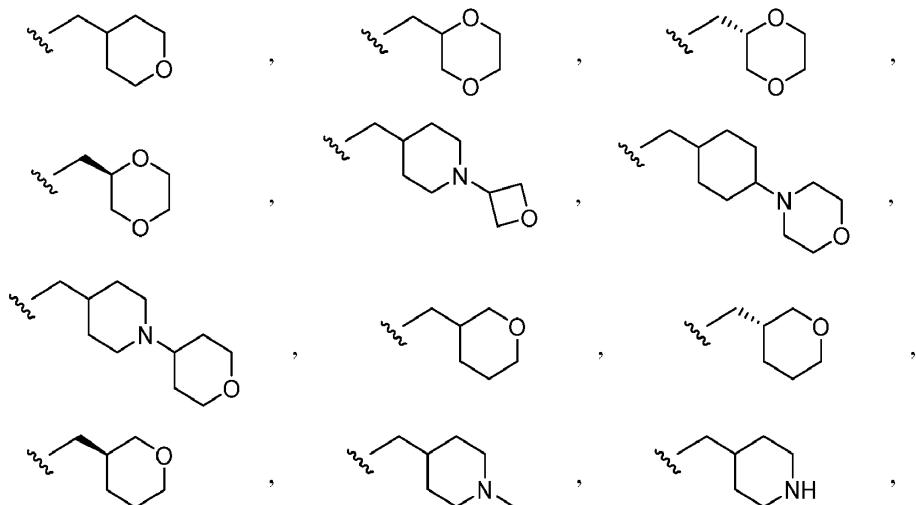
Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas II-VII, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que Y es $-\text{CH}_2-$.

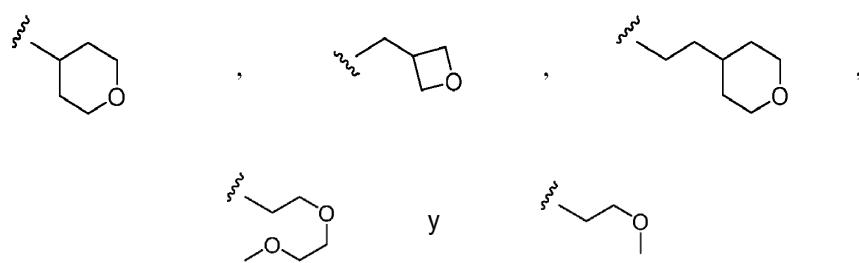
- 10 Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-A o I-VII, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^2 es $-NO_2$.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-IV, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en:

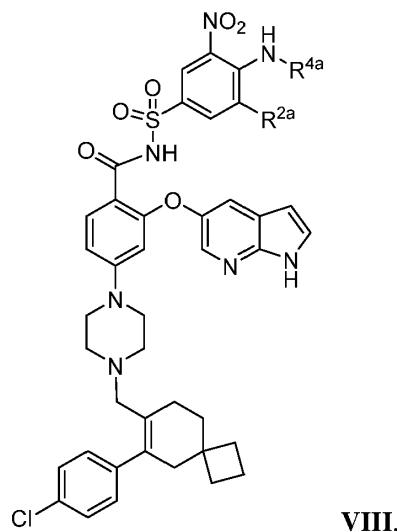


Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen una cualquiera de las Fórmulas I-A o V-VII, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^{4a} , R^5 , R^{6a} , y R^7 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en:



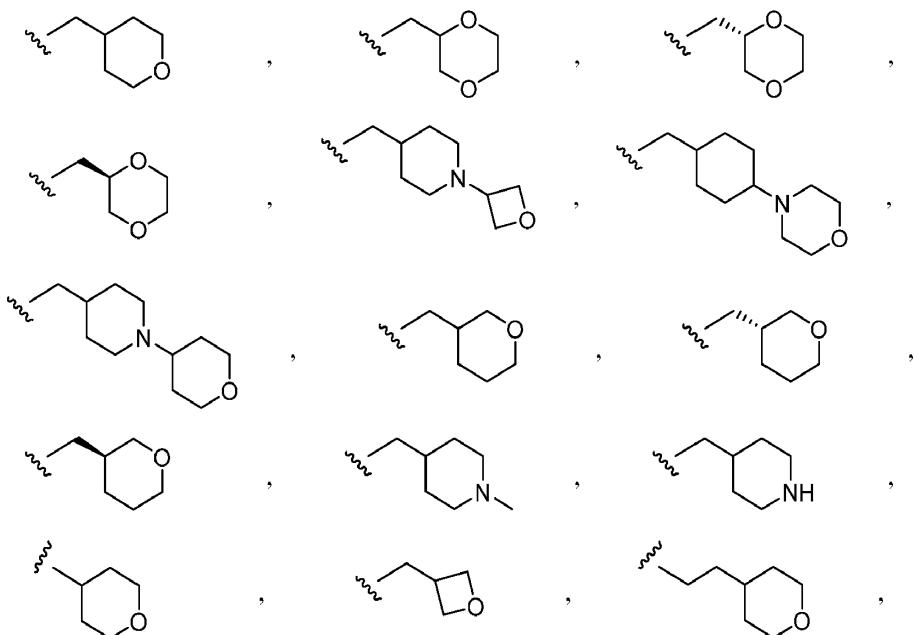


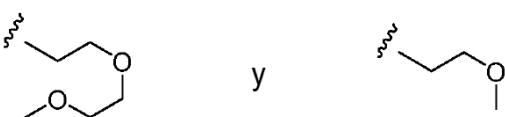
Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **VIII**:



- 5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^{2a} es hidrógeno o fluoro y R^{4a} es como se define en relación con la Fórmula I-A.

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos que tienen la fórmula **VIII**, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que R^{4a} se selecciona del grupo que consiste en:



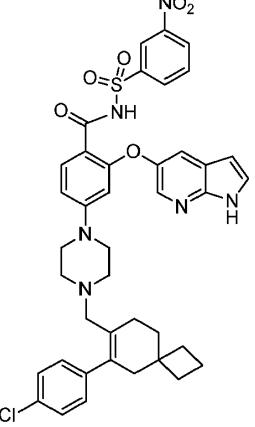
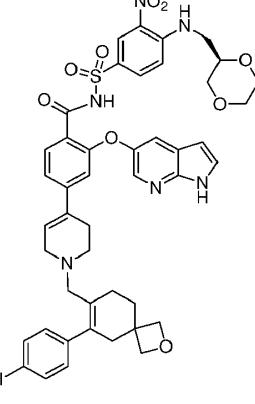
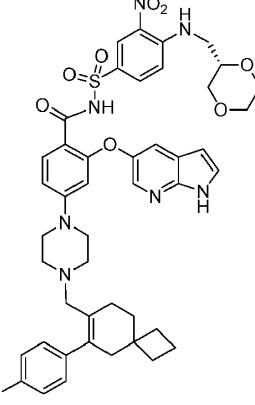


Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos seleccionados de uno o más de los compuestos de la Tabla 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

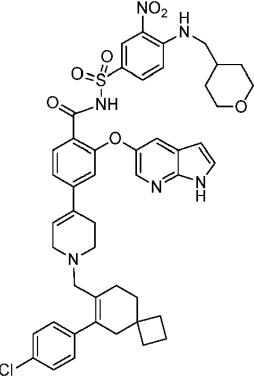
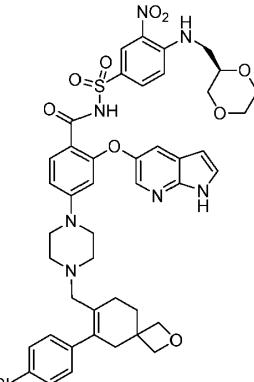
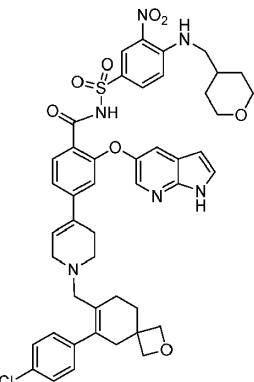
Tabla 1

Comp. No.	Estructura	Nombre
1		(R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(1-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida
2		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
3		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
4		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamida
5		(R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(1-((6-(4-chlorophenyl)-2-oxaespiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida
6		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzamida

(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
7		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(1-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
8		(R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzamida
9		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(1-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

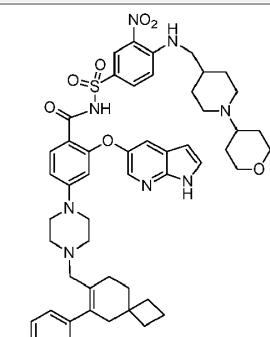
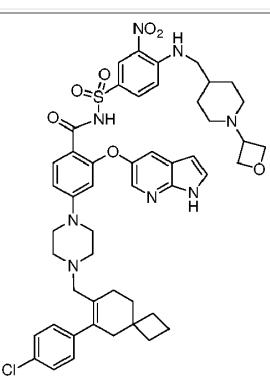
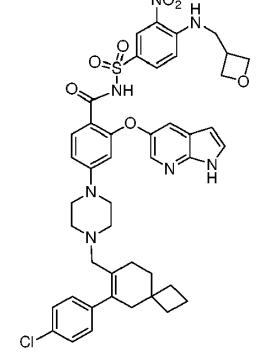
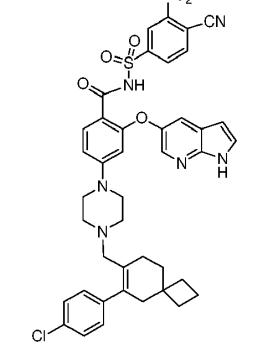
(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
10		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(metilamino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
11		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-(6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(dimetilamino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
12		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(1-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperidin-4-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
13		<p>(R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(4-(6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)benzamida</p>
14		<p>2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(4-(6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-piran-4-yl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamida</p>
15		<p>2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(4-(6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((3-nitro-4-((piperidin-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonyl)benzamida</p>
16		<p>2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(4-(6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-N-((4-(((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamida</p>

(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
17		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-tetrahydro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
18		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((1-oxetan-3-il)piperidin-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
19		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((oxetan-3-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
20		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-ciano-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida

(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
21		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)methyl)piperazin-1-il)-N-((4-ethinyl-3-nitrophenyl)sulfonyl)benzamida

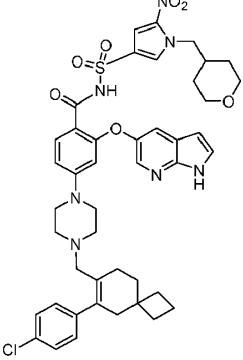
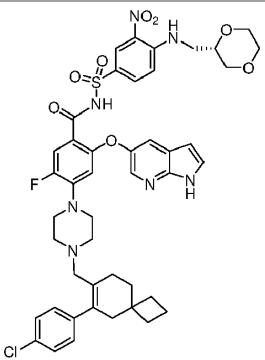
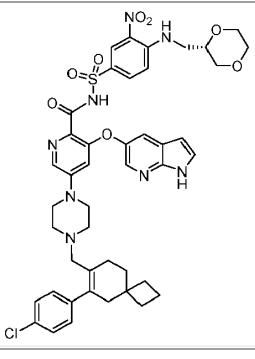
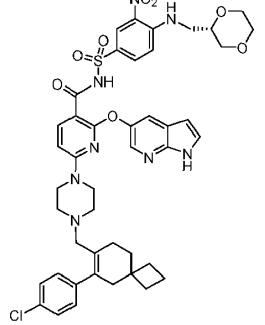
Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos seleccionados de uno o más de los compuestos de la Tabla 1-A, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5

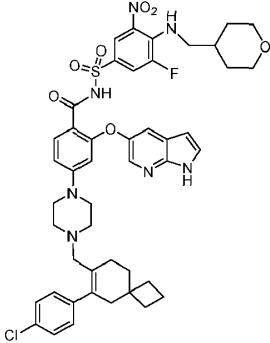
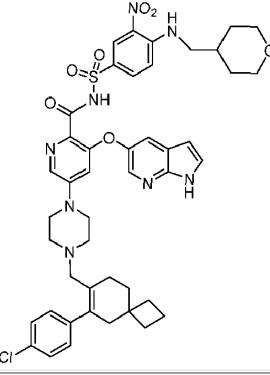
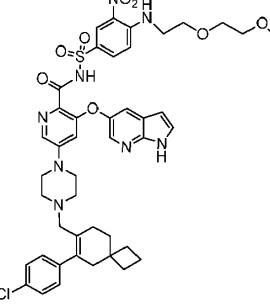
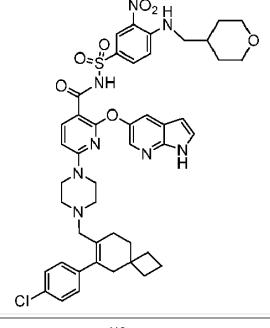
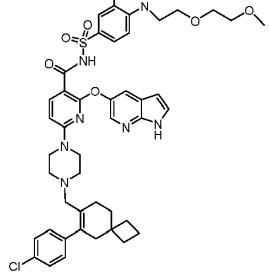
Tabla 1-A

Comp. No.	Estructura	Nombre
22		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)methyl)piperazin-1-il)-N-((3-fluoro-2-(2-methoxyethyl)ethyl)-4-nitro-2H-indazol-6-il)sulfonyl)benzamida
23		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)methyl)piperazin-1-il)-N-((7-nitro-3-oxo-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2,3,3a,7a-tetrahydro-1H-isoindol-5-il)sulfonyl)benzamida
24		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)methyl)piperazin-1-il)-N-((5-nitro-1-(2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)ethyl)-1H-pirrol-3-il)sulfonyl)benzamida

(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
25		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((5-nitro-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirrol-3-il)sulfonil)benzamida
26		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-5-fluorobenzamida
27		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-5-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)picolinamida
28		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-6-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)nicotinamida

(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
29		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-fluoro-5-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida
30		3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-5-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)picolinamida
31		3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-5-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)picolinamida
32		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-6-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)nicotinamida
33		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-6-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)nicotinamida

(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
34		3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-5-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)picolinamida
35		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((1-(2-metoxietil)-5-nitro-1H-pirrol-3-il)sulfonil)benzamida
36		(S)-N-((4-((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-3-fluorobenzamida
37		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-5-fluoro-N-((4-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
38		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((7-nitro-3-oxo-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2,3,3a,7a-tetrahydro-1H-isoindol-5-il)sulfonil)benzamida

(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
39		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methylpiperazin-1-yl)-5-fluorobenzamida
40		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-3-fluoro-5-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methylpiperazin-1-yl)-5-fluorobenzamida
41		2-((1H-pirrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(4-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-6-fluoro-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonylbenzamida
42		2-((1H-pirrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-(4-(4-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl)-3-fluoro-N-((3-nitro-4-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)amino)phenyl)sulfonylbenzamida

(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
43		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-3-fluoro-N-((4-((2-(2-metoxietoxi)etil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida
44		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-2-fluoro-5-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzamida
45		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-2-fluoro-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzamida
46		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((2-metil-7-nitro-2H-indazol-5-il)sulfonil)benzamida

(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
47		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)sulfonyl)benzamida
48		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((7-nitro-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2H-indazol-5-il)sulfonyl)benzamida
49		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((1-metil-7-nitro-1H-indazol-5-il)sulfonyl)benzamida
50		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((7-nitro-2H-indazol-5-il)sulfonyl)benzamida

(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
51		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-nitro-2H-indazol-6-il)sulfonil)benzamida
52		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((1-metil-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-6-il)sulfonil)benzamida
53		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((7-nitro-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)sulfonil)benzamida
54		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((2-(2-metoxietoxi)etil)-4-nitro-2H-indazol-6-il)sulfonil)benzamida
55		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((2-(2-metoxietil)-4-nitro-2H-indazol-6-il)sulfonil)benzamida

(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
56		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-(naftalen-2-ilsulfonil)benzamida

Un Compuesto de la Divulgación puede ser el compuesto de la Tabla 1-B, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

Tabla 1-B

Comp. No.	Estructura	Nombre
57		(S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-5-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)picolinamida

Los Compuestos de la Divulgación pueden ser compuestos seleccionados de uno o más de los compuestos de la Tabla 1-C, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Tabla 1-C

Comp. No.	Estructura	Nombre
58		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((2-isopropyl-7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)sulfonil)benzamida

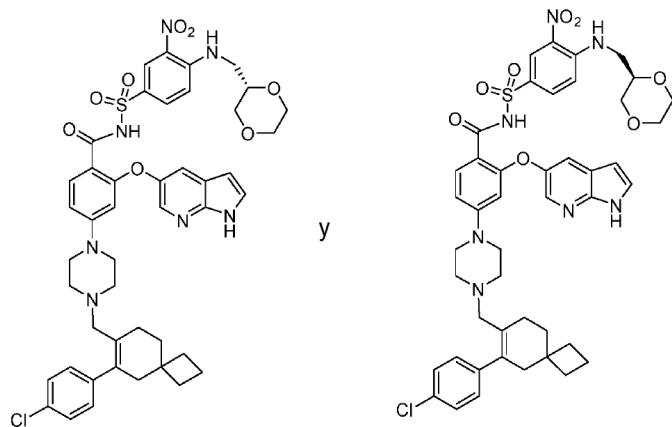
(continuación)

Comp. No.	Estructura	Nombre
59		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((2-cyclopropil-7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)sulfonil)benzamida
60		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((7-nitro-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-indazol-5-il)sulfonil)benzamida
61		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((7-nitro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2H-indazol-5-il)sulfonil)benzamida
62		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxy)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-nitro-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-3a,7a-dihidro-1H-indazol-6-il)sulfonil)benzamida

(continuación)

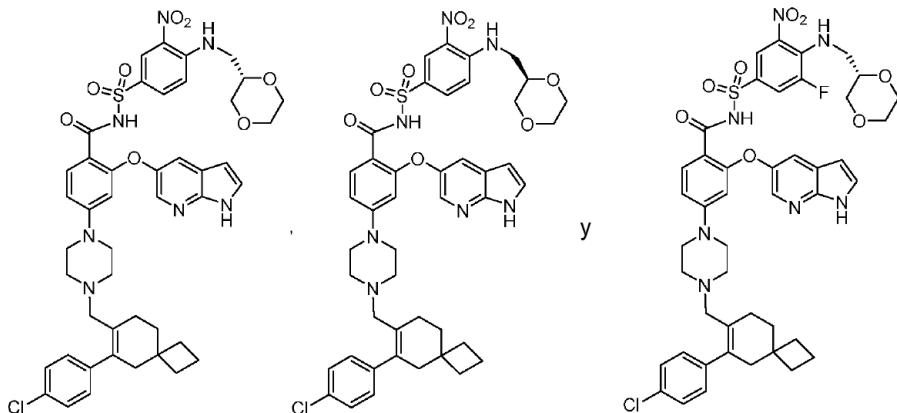
Comp. No.	Estructura	Nombre
63		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-nitro-2-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-2H-indazol-6-il)sulfonil)benzamida
64		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-nitro-1-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-3a,7a-dihidro-1H-indazol-6-il)sulfonil)benzamida
65		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-nitro-2-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-2H-indazol-6-il)sulfonil)benzamida
66		2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((7-nitro-2-(piridin-4-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)sulfonil)benzamida

En una realización de la invención, los Compuestos de la Divulgación se seleccionan del grupo que consiste en:



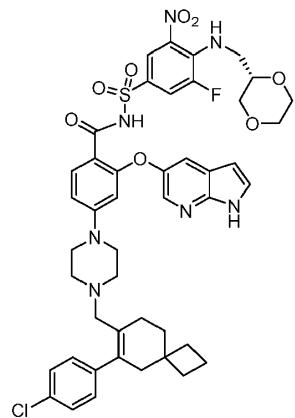
O una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización de la invención, los Compuestos de la Divulgación se seleccionan del grupo que consiste en:



5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización de la invención, un Compuesto de la Divulgación es:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 La divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

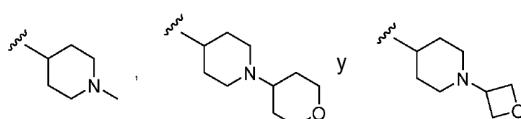
Definiciones

- En la presente divulgación, el término "halo", tal como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a -Cl, -F, -Br o -I.
- En la presente divulgación, el término "nitro" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a -NO₂.
- En la presente divulgación, el término "ciano" tal como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a -CN.
- En la presente divulgación, el término "hidroxi", tal como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a -OH.
- En la presente divulgación, el término "amino" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a -NH₂.
- En la presente divulgación, el término "alquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a hidrocarburos alifáticos de cadena lineal o ramificada no sustituidos que contienen de uno a doce átomos de carbono, es decir, alquilo C₁₋₁₂, o el número de carbono átomos designados, por ejemplo, un alquilo C₁ tal como metilo, un alquilo C₂ tal como etilo, un alquilo C₃ tal como propilo o isopropilo, un alquilo C₁₋₃ tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo, etc. El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo C₁₋₆ de cadena lineal. El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo C₃₋₆ de cadena ramificada. El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo C₁₋₄ de cadena lineal. El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo C₃₋₄ de cadena ramificada. El grupo alquilo puede ser un grupo alquilo C₃₋₄ de cadena lineal o ramificada. El grupo alquilo puede estar parcial o completamente deuterado, es decir, uno o más átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplazan con átomos de deuterio. Los grupos alquilo C₁₋₁₂ ejemplares no limitantes incluyen metilo, -CD₃, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo, iso-butilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo. Ejemplos de grupos alquilo C₁₋₄ no limitantes incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo e iso-butilo. Los grupos C₁₋₄ ejemplares no limitantes incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo y tert-butilo.
- En la presente divulgación, el término "alquilo opcionalmente sustituido" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un alquilo que está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, hidroxi, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino y arilo opcionalmente sustituido. El alquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con dos sustituyentes. El alquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con un sustituyente. El alquilo opcionalmente sustituido puede estar no sustituido. Los grupos alquilo opcionalmente sustituidos ejemplares no limitantes incluyen -CH₂Ph, -CH₂CH₂NO₂, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, y -CH₂CH₂F.
- En la presente divulgación, el término "cicloalquilo", tal como se utiliza por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a saturados o parcialmente insaturados no sustituidos, por ejemplo, que contienen uno o dos dobles enlaces, hidrocarburos alifáticos cíclicos que contienen de uno a tres anillos que tienen de tres a doce átomos de carbono, es decir, cicloalquilo C₃₋₁₂, o el número de carbonos designado. El grupo cicloalquilo puede tener dos anillos. El grupo cicloalquilo puede tener un anillo. El grupo cicloalquilo puede ser un cicloalquilo C₃₋₈. El grupo cicloalquilo puede ser un cicloalquilo C₃₋₆. El grupo cicloalquilo puede ser un cicloalquilo C₃₋₅. El término "cicloalquilo" incluye grupos en los que un anillo -CH₂- se reemplaza con un -C(=O)-. Los grupos cicloalquilo ejemplares no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, norbornilo, decalina, adamantilo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclopantanona, espido[3.3.1]heptano y biciclo[3.3.1]nonano.
- En la presente divulgación, el término "cicloalquilo opcionalmente sustituido" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un cicloalquilo que está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, hidroxi, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo y heterociclo. El cicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con dos sustituyentes. El cicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con un sustituyente. El cicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar no sustituido.
- En la presente divulgación, el término "haloalquilo", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor, cloro, bromo y/o yodo. El grupo alquilo puede estar sustituido con uno, dos o tres átomos de flúor y/o cloro. El grupo haloalquilo puede ser un grupo haloalquilo C₁₋₄. Los grupos haloalquilo ejemplares no limitantes incluyen grupos fluorometilo, 2-fluoroetilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo y triclorometilo.
- En la presente divulgación, el término "alcoxi", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo opcionalmente sustituido unido a un átomo de oxígeno terminal. El grupo alcoxi puede ser un alquilo C₁₋₆ unido a un átomo de oxígeno terminal. El grupo alcoxi puede ser un alquilo C₁₋₄ unido a un átomo de oxígeno terminal. Ejemplos de grupos alcoxi no limitantes incluyen metoxi, etoxi y tert-butoxi.
- En la presente divulgación, el término "arilo", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o bicíclicos no sustituidos que tienen de seis a catorce átomos de carbono, es decir, un arilo C₆₋₁₄. Los grupos arilo ejemplares no limitantes incluyen grupos fenilo (abreviado como "Ph"), naftilo, fenantrilo, antracilo, indenilo, azulenilo, bifenilenilo y fluorenilo. El grupo arilo puede ser fenilo o naftilo.

5 En la presente divulgación, el término "arilo opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a un arilo que está bien sea no sustituido o sustituido con uno a cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, hidroxi, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo y heterociclo. El arilo opcionalmente sustituido puede ser un fenilo opcionalmente sustituido. El fenilo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente. El fenilo opcionalmente sustituido puede estar no sustituido. Ejemplos de grupos arilo sustituidos no limitantes incluyen 2-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 2-fluorofenilo y 4-clorofenilo.

10 En la presente divulgación, el término "heterociclo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a 10 saturados y parcialmente insaturados no sustituidos, por ejemplo, que contienen uno o dos dobles enlaces, grupos cíclicos que contienen uno, dos o tres anillos que tienen de tres a catorce miembros del anillo, es decir, un heterociclo de 3 a 14 miembros, en el que al menos un átomo de carbono de uno de los anillos está reemplazado por un heteroátomo. El término "heterociclo" incluye grupos ureido cíclicos tales como imidazolidinil-2-ona, grupos amida cíclicos tales como β -lactama, γ -lactama, δ -lactama y ϵ -lactama, y grupos carbamato cíclicos tales como oxazolidinil-2-ona. El grupo heterociclo puede ser un grupo cíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros que contiene un anillo y uno o dos 15 átomos de oxígeno y/o nitrógeno. El grupo heterociclo puede ser un grupo cíclico de 5 o 6 miembros que contiene un anillo y uno o dos átomos de nitrógeno. El grupo heterociclo puede ser un grupo cíclico de 8, 9, 10, 11 o 12 miembros que contiene dos anillos y uno o dos átomos de nitrógeno. El grupo heterociclo puede ser un grupo cíclico de 4 o 5 20 miembros que contiene un anillo y un átomo de oxígeno. El heterociclo se puede unir opcionalmente al resto de la molécula a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Ejemplos de grupos heterociclo no limitantes incluyen 1,4-dioxano, 2-oxopirrolidin-3-ilo, 2-imidazolidinona, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, 8-azabiciclo[3.2.1]octano (nortropano), 6-azaespiro[2.5]octano, 6-azaespiro[3.4]octano, indolinilo, indolin-2-ona y 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona.

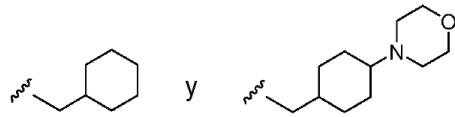
25 En la presente divulgación, el término "heterociclo opcionalmente sustituido" como se usa en este documento por sí mismo o parte de otro grupo se refiere a un heterociclo que no está sustituido o está sustituido con uno, dos o tres 25 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, hidroxi, alquilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, haloalquilo y heterociclo. Los grupos heterociclo opcionalmente sustituidos ejemplares no limitantes incluyen:



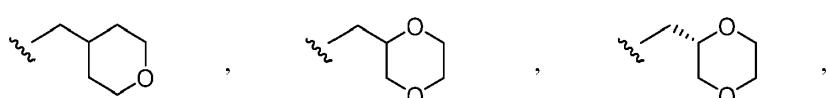
30 En la presente divulgación, el término "alquilamino", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a -NHR10, en el que R10 es alquilo C₁₋₆. R10 puede ser alquilo C₁₋₄. Los grupos alquilamino ejemplares no limitantes incluyen -N(H)CH₃ and -N(H)CH₂CH₃.

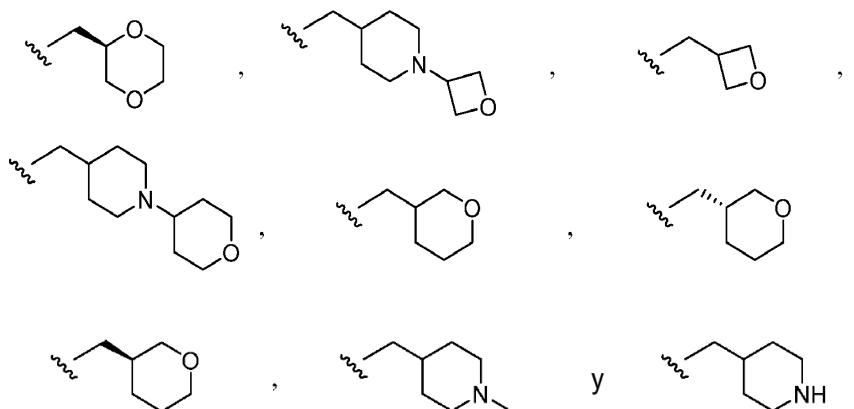
35 En la presente divulgación, el término "dialquilamino" tal como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a -NR^{11a}R^{11b}, en el que R^{11a} y R^{11b} cada uno independientemente alquilo C₁₋₆. R^{11a} y R^{11b} pueden ser cada uno independientemente alquilo C₁₋₄. Los grupos dialquilamino ejemplares no limitantes incluyen -N(CH₃)₂ and -N(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂.

40 En la presente divulgación, el término "(cicloalquil)alquilo", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido. El (cicloalquil)alquilo puede ser un alquilo C₁₋₄ sustituido con un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido. El grupo cicloalquilo opcionalmente sustituido puede estar sustituido con un grupo heterociclo. Los grupos (cicloalquil)alquilo ejemplares no limitantes incluyen:



45 En la presente divulgación, el término "(heterociclo)alquilo", como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere a un alquilo sustituido con un grupo heterociclo opcionalmente sustituido. El (heterociclo)alquilo puede ser un alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo heterociclo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido. El heterociclo puede estar unido al grupo alquilo a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Los grupos (heterociclo)alquilo ejemplares no limitantes incluyen:





En la presente divulgación, el término "heteroalquilo" como se usa por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a hidrocarburos alifáticos de cadena lineal o ramificada no sustituidos que contienen de seis a doce átomos de cadena, es decir, heteroalquilo de 6 a 12 miembros, o el número de átomos de cadena designados, en donde al menos dos grupos $-\text{CH}_2-$ se reemplazan independientemente con $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{H})-$ o $-\text{S}-$. El $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{H})-$ o $-\text{S}-$ pueden colocarse independientemente en cualquier posición interior de la cadena de hidrocarburos alifáticos siempre que cada grupo $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{H})-$ o $-\text{S}-$ esté separado por al menos dos grupos $-\text{CH}_2-$. Dos grupos $-\text{CH}_2-$ pueden reemplazarse con dos grupos $-\text{O}-$. Tres grupos $-\text{CH}_2-$ pueden reemplazarse con tres grupos $-\text{O}-$. Los grupos heteroalquilo ejemplares no limitantes incluyen $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$, y $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$.

La presente divulgación abarca cualquiera de los Compuestos de la Divulgación marcados isotópicamente (es decir, radiomarcados) al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H (o deuterio (D)), ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente, por ejemplo, ^3H , ^{11}C , y ^{14}C . Se proporciona una composición en la que sustancialmente todos los átomos en una posición dentro del Compuesto de la Divulgación pueden ser reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. También se proporciona una composición en la que se puede reemplazar una parte de los átomos en una posición dentro del Compuesto de la Divulgación, es decir, el Compuesto de la Divulgación se enriquece en una posición con un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente. Los Compuestos de la Divulgación marcados isotópicamente se pueden preparar mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Los Compuestos de la Divulgación pueden contener uno o más centros asimétricos y, Por lo tanto, pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas. La presente divulgación pretende abarcar el uso de todas estas formas posibles, incluidas las formas racémicas y resueltas, y mezclas de las mismas. Los estereoisómeros individuales, por ejemplo, enantiómeros, pueden separarse de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica en vista de la presente divulgación. Cuando los compuestos descritos en este documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que incluyan isómeros geométricos tanto E como Z. También se pretende que todos los tautómeros estén incluidos en la presente divulgación.

Como se usa en este documento, el término "estereoisómeros" o "formas estereoisoméricas" son términos generales para todos los isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares entre sí (diastereómeros).

El término "centro quiral" o "átomo de carbono asimétrico" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

Los términos "enantiómero" y "enantiomérico" se refieren a una molécula que no puede superponerse en su imagen especular y, Por lo tanto, es ópticamente activa en la que el enantiómero rota el plano de la luz polarizada en una dirección y su compuesto de imagen especular rota el plano de la luz polarizada en la dirección opuesta.

El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y cuya mezcla es ópticamente inactiva.

El término "conFiguración absoluta" se refiere a la disposición espacial de los átomos de una entidad (o grupo) molecular quiral y su descripción estereoquímica, por ejemplo, R o S.

Los términos y convenciones estereoquímicos utilizados en la especificación están destinados a ser coherentes con los descritos en Pure & Appl. Chem 68: 2193 (1996), a menos que se indique otra cosa.

El término "exceso enantiomérico" o "ee" se refiere a una medida de la cantidad de un enantiómero que está presente en comparación con el otro. Para una mezcla de enantiómeros R y S, el porcentaje de exceso enantiomérico se define como $|R - S| * 100$, donde R y S son las respectivas fracciones molares o en peso de enantiómeros en una mezcla tal que $R + S = 1$. Con el conocimiento de la rotación óptica de una sustancia quiral, el porcentaje de exceso enantiomérico se define como $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{máx}})^*100$, donde $[\alpha]_{\text{obs}}$ es la rotación óptica de la mezcla de enantiómeros y $[\alpha]_{\text{máx}}$ es la rotación óptica del enantiómero puro. La determinación del exceso enantiomérico es posible usando una variedad de técnicas analíticas, que incluyen espectroscopía de RMN, cromatografía en columna quiral o polarimetría óptica.

Los términos "enantioméricamente puro" o "enantiopuro" se refieren a una muestra de una sustancia quiral cuyas moléculas (dentro de los límites de detección) tienen el mismo sentido de quiralidad. Los Compuestos de la Divulgación que tienen uno o más centros quirales pueden ser enantiopuros.

Los términos "enriquecido enantioméricamente" o "enriquecido enantioméricamente" se refieren a una muestra de una sustancia quiral cuyo exceso enantiomérico es superior al 50 %, por ejemplo, aproximadamente el 60 % o más, aproximadamente el 70 % o más, aproximadamente el 80 % o más, aproximadamente el 90 % o más, aproximadamente el 95 % o más, aproximadamente el 98 % o más, o aproximadamente el 99 % o más. Los compuestos enriquecidos enantioméricamente pueden ser enantioméricamente puros. Los Compuestos de la Divulgación que tienen uno o más centros quirales pueden ser enantioenriquecidos.

Los términos "un" y "una, uno" se refieren a uno o más.

El término "aproximadamente", como se usa en este documento, incluye el número mencionado $\pm 10\%$. Por lo tanto, "aproximadamente 10" significa de 9 a 11.

La presente divulgación abarca la preparación y el uso de sales de los Compuestos de la Divulgación, incluidas las sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos orgánicos e inorgánicos y sales básicas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciclohexilamina, sal de *N,N*-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácidos inorgánicos tales como hidrocloruro, hidrobromuro, fosfato, sulfato y similares; sales de ácidos orgánicos tales como citrato, lactato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato y similares. El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en este documento, se refiere a cualquier sal, por ejemplo, obtenida por reacción con un ácido o una base, de un Compuesto de la Divulgación que es fisiológicamente tolerado en el paciente objetivo (por ejemplo, un mamífero, por ejemplo, un humano).

Las sales de adición de ácido se pueden formar mezclando una solución del Compuesto de la Divulgación particular con una solución de un ácido no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, ácido fosfórico, ácido oxálico, ácido dicloroacético o similares. Las sales básicas se pueden formar mezclando una solución del compuesto de la presente divulgación con una solución de una base no tóxica farmacéuticamente aceptable tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de colina, carbonato de sodio y similares.

La presente divulgación abarca la preparación y el uso de solvatos de los Compuestos de la Divulgación. Típicamente, los solvatos no alteran significativamente la actividad fisiológica o la toxicidad de los compuestos y, como tales, pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. El término "solvato" como se usa en este documento es una combinación, asociación física y/o solvatación de un compuesto de la presente divulgación con una molécula de disolvente tal como, por ejemplo, un disolvato, monosolvato o hemisolvato, donde la relación de molécula de disolvente a compuesto de la presente divulgación es aproximadamente 2:1, aproximadamente 1:1 o aproximadamente 1:2, respectivamente. Esta asociación física implica diversos grados de enlace iónico y covalente, incluido el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato se puede aislar, como cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina de un sólido cristalino. Por lo tanto, "solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como solvatos aislados. Los Compuestos de la Divulgación pueden estar presentes como formas solvatadas con un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, metanol, etanol y similares, y se pretende que la divulgación incluya formas tanto solvatadas como no solvatadas de los Compuestos de la Divulgación.

En una realización, el solvato es un hidrato. Un "hidrato" se refiere a un subgrupo particular de solvatos donde la molécula de disolvente es agua. Los solvatos normalmente pueden funcionar como equivalentes farmacológicos. La preparación de solvatos es conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, M. Caira et al., *J. Pharmaceut. Sci.*, 93 (3): 601-611 (2004), que describe la preparación de solvatos de fluconazol con acetato de etilo y con agua. E.C. van Tonder et al., AAPS Pharm describen preparaciones similares de solvatos, hemisolvatos, hidratos y similares. *Sci. Tech.*, 5 (1): Artículo 12 (2004), y A.L. Bingham et al., *Chem. Comun.* 603-604 (2001). Un proceso típico, no limitante, de preparar un solvato implicaría disolver un Compuesto de la Divulgación en un disolvente deseado (orgánico, agua o una mezcla de los mismos) a temperaturas por encima de 20 °C a aproximadamente 25 °C, luego enfriar la solución a una tasa suficiente para formar cristales y aislar los cristales mediante procedimientos conocidos, por ejemplo, filtración. Se

pueden utilizar técnicas analíticas tales como la espectroscopia infrarroja para confirmar la presencia del disolvente en un cristal del solvato.

- 5 Los Compuestos de la Divulgación son inhibidores de las proteínas Bcl-2, tales como Bcl-2 y/o Bcl-XL y, Por lo tanto, un número de enfermedades, afecciones o trastornos mediados por proteínas Bcl-2 pueden tratarse o prevenirse mediante la administración de estos compuestos a un sujeto. Por lo tanto, la presente divulgación está dirigida generalmente a un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno que responde a la inhibición de proteínas Bcl-2, como Bcl-2 y/o Bcl-XL, en un animal que padece, o con riesgo de padecer la enfermedad, afección o trastorno. El procedimiento comprende administrar al animal una cantidad eficaz de uno o más Compuestos de la Divulgación.
- 10 La presente divulgación está dirigida además a un procedimiento para inhibir proteínas Bcl-2 en un animal, por ejemplo, un ser humano, que lo necesite, comprendiendo el procedimiento administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un Compuesto de la Divulgación.
- 15 La presente divulgación está dirigida además a un procedimiento para inhibir Bcl-2 en un animal, por ejemplo, un ser humano, que lo necesita, comprendiendo el procedimiento administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un Compuesto de la Divulgación.
- 20 La presente divulgación está dirigida además a un procedimiento para inhibir Bcl-XL en un animal, por ejemplo, un ser humano, que lo necesita, comprendiendo el procedimiento administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un Compuesto de la Divulgación.
- 25 Como se usa en este documento, los términos "trato", "tratar", "tratamiento" y similares se refieren a eliminar, reducir o mejorar una enfermedad o afección, y/o síntomas asociados con la misma. Aunque no se excluye, el tratamiento de una enfermedad o afección no requiere que la enfermedad, afección o síntomas asociados con la misma se eliminen por completo. El término "tratar" y los sinónimos contemplan la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Divulgación a un sujeto que necesite de tal tratamiento. El tratamiento puede orientarse sintomáticamente, por ejemplo, para suprimir los síntomas. Puede realizarse durante un período corto, orientarse a un plazo medio o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo, en el contexto de una terapia de mantenimiento.
- 30 Como se usa en este documento, los términos "previene", "prevenir" y "prevención" se refieren a un procedimiento para prevenir la aparición de una enfermedad o afección y/o sus síntomas acompañantes o impedir que un sujeto contraiga una enfermedad. Como se usa en el presente documento, "previene", "prevenir" y "prevención" también incluyen retrasar la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas concomitantes y reducir el riesgo de un sujeto de adquirir una enfermedad. Los términos "previene", "prevenir" y "prevención" pueden incluir "tratamiento profiláctico", que se refiere a reducir la probabilidad de volver a desarrollar una enfermedad o afección, o de una recurrencia de una enfermedad o afección previamente controlada, en un sujeto que no tiene, pero corre el riesgo o es susceptible de volver a desarrollar una enfermedad o afección o una recurrencia de la enfermedad o afección.
- 35 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad del ingrediente o ingredientes activos que es suficiente, cuando se administra mediante un procedimiento de la divulgación, para administrar eficazmente el ingrediente o ingredientes activos para el tratamiento de una afección o enfermedad de interés para un individuo que lo necesite. En el caso de un cáncer u otro trastorno de proliferación, la cantidad terapéuticamente eficaz del agente puede reducir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la proliferación celular no deseada; reducir la cantidad de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, retardar hasta cierto punto y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento tumoral; modular la metilación de proteínas en las células diana; y/o aliviar, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en que el compuesto o la composición administrada evite el crecimiento y/o destruya las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico.
- 40 El término "recipiente" significa cualquier receptáculo y cierre, por lo tanto, adecuado para almacenar, enviar, dispensar y/o manipular un producto farmacéutico.
- 45 El término "inserto" significa información que acompaña a un producto farmacéutico que proporciona una descripción de cómo administrar el producto, junto con los datos de seguridad y eficacia necesarios para permitir al médico, farmacéutico y paciente tomar una decisión informada sobre el uso del producto. El inserto del paquete generalmente se considera como la "etiqueta" de un producto farmacéutico.
- 50 En la presente divulgación, el término "proteínas Bcl-2" o "familia de proteínas Bcl-2" se refiere a una o más de las siguientes proteínas: Bax, Bak, Bid, Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-w, Bfl-1/A1, Bim, Puma, Bad, Bik/Blk, Noxa, Bmf, Hrk/DP5 y Beclin-1. Véase Cold Spring Harb Perspect Biol 2013; 5: a008714.
- 55 El término "enfermedad" o "afección" o "trastorno" denota alteraciones y/o anomalías que, por regla general, se consideran condiciones o funciones patológicas y que pueden manifestarse en forma de signos, síntomas y/o disfunciones particulares. Los Compuestos de la Divulgación inhiben las proteínas Bcl-2, tales como Bcl-2 y/o Bcl-xL,

y pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades, afecciones o trastornos tales como enfermedades hiperproliferativas, en las que la inhibición de las proteínas Bcl-2 proporciona una beneficio.

El término "enfermedad hiperproliferativa" se refiere a cualquier condición en la que una población localizada de células en proliferación en un animal no se rige por las limitaciones habituales del crecimiento normal. En una realización, la enfermedad hiperproliferativa es cáncer.

Los Compuestos de la Divulgación pueden usarse para tratar un "trastorno mediado por la proteína Bcl-2", por ejemplo, un trastorno mediado por Bcl-2 y/o un trastorno mediado por Bcl-xL. Un trastorno mediado por la proteína Bcl-2 es cualquier afección patológica en la que se sabe que juega un papel una proteína Bcl-2. Un trastorno mediado por Bcl-2 puede ser una enfermedad hiperproliferativa. Un trastorno mediado por Bcl-2 puede ser cáncer.

- 5 10 Los Compuestos de la Divulgación pueden tener una IC₅₀ de Bcl-2 y/o Bcl-xL de menos de aproximadamente 10 µM. Los Compuestos de la Divulgación pueden tener una IC₅₀ de Bcl-2 y/o Bcl-xL de menos de aproximadamente 5 µM. Los Compuestos de la Divulgación pueden tener una IC₅₀ de Bcl-2 y/o Bcl-xL de menos de aproximadamente 1 µM. Los Compuestos de la Divulgación pueden tener una IC₅₀ de Bcl-2 y/o Bcl-xL de menos de aproximadamente 0,5 µM. Los Compuestos de la Divulgación pueden tener una IC₅₀ de Bcl-2 y/o Bcl-xL de menos de aproximadamente 0,1 µM. Los Compuestos de la Divulgación pueden tener una IC₅₀ de Bcl-2 y/o Bcl-xL de menos de aproximadamente 0,05 µM. Los Compuestos de la Divulgación pueden tener una IC₅₀ de Bcl-2 y/o Bcl-xL de menos de aproximadamente 0,025 µM. Los Compuestos de la Divulgación pueden tener una IC₅₀ de Bcl-2 y/o Bcl-xL de menos de aproximadamente 0,010 µM. Los Compuestos de la Divulgación pueden tener una IC₅₀ de Bcl-2 y/o Bcl-xL de menos de aproximadamente 0,005 µM. Los Compuestos de la Divulgación pueden tener una IC₅₀ de Bcl-2 y/o Bcl-xL de menos de aproximadamente 0,0025 µM. Los Compuestos de la Divulgación pueden tener una IC₅₀ de Bcl-2 y/o Bcl-xL de menos de aproximadamente 0,001 µM.

15 20 La presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad hiperproliferativa en un sujeto, por ejemplo, un ser humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Divulgación.

25 30 La presente divulgación proporciona un procedimiento para tratar o prevenir el cáncer en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Divulgación. Aunque sin limitarse a un mecanismo específico, los Compuestos de la Divulgación pueden tratar o prevenir el cáncer inhibiendo las proteínas Bcl-2, por ejemplo, Bcl-2 y/o Bcl-xL. Ejemplos de cánceres tratables incluyen, pero no se limitan a, uno cualquiera o más de los cánceres de la Tabla 2.

Tabla 2

cáncer adrenal	linfoepitelioma
carcinoma de células acínicas	linfoma
Neuroma acústico	leucemia linfocítica aguda
melanoma lentigioso acral	leucemia mieloide aguda
acrosiroma	leucemia linfocítica crónica
leucemia eosinofílica aguda	cáncer de hígado
leucemia eritroide aguda	cáncer de pulmón de células pequeñas
leucemia linfoblástica aguda	cáncer de pulmón de células no pequeñas
leucemia megacarioblástica aguda	Linfoma MALT
leucemia monocítica aguda	histiocitoma fibroso maligno
leucemia promielocítica aguda	tumor maligno de la vaina del nervio periférico
adenocarcinoma	tumor maligno de triton
carcinoma adenoide quístico	linfoma de células del manto
adenoma	linfoma de células B de zona marginal
tumor odontogénico adenomatoide	leucemia de mastocitos
carcinoma adenoescamoso	tumor de células germinales en mediastino
neoplasia de tejido adiposo	carcinoma medular de mama

(continuación)

carcino ^{ma} adrenocortical	cáncer de tiroides medular,
leucemia / linfoma de células T adultas	meduloblastoma
leucemia agresiva de células NK	melanoma,
Linfoma relacionado con el SIDA	meningioma,
rabdomiosarcoma alveolar	cáncer de células de merkel
sarcoma alveolar de partes blandas	mesotelioma
fibroma ameloblastico	carcino ^{ma} urotelial metastásico
linfoma anaplásico de células grandes	tumor Mulleriano mixto
cáncer de tiroides anaplásico	tumor mucinoso
linfoma angioinmunoblastico de células T	mieloma múltiple
angiomiolipoma	neoplasia de tejido muscular
angiosarcoma	micosis fungoide
astrocitoma	liposarcoma mixoide
tumor rabdoide teratoide atípico	mixoma
leucemia linfocítica crónica de células B	mixosarcoma
leucemia prolinfocítica de células B	carcino ^{ma} nasofaríngeo
Linfoma de células B	neurinoma
carcino ^{ma} de células basales	neuroblastoma
cáncer de vías biliares	neurofibroma
cáncer de vejiga	neuroma
blastoma	melanoma nodular
cáncer de hueso	cáncer ocular
tumor de Brenner	oligoastrocitoma
tumor marrón	oligodendrogioma
Linfoma de burkitt	oncocitoma
cáncer de mama	meningioma de la vaina del nervio óptico
Cáncer de cerebro	tumor del nervio óptico
carcino ^{ma}	cáncer oral
carcino ^{ma} in situ	osteosarcoma
carcinosarcoma	cáncer de ovarios
tumor de cartílago	Tumor de Pancoast
cementoma	cáncer de tiroides papilar
sarcoma mieloide	paraganglioma
condroma	pinealoblastoma
cordoma	pineocitoma
coriocarcinoma	pituicitoma
papiloma del plexo coroideo	adenoma pituitario

(continuación)

sarcoma de células claras del riñón	tumor pituitario
craneofaringioma	plasmacitoma
linfoma cutáneo de células T	poliembrioma
cáncer de cuello uterino	linfoma linfoblástico T precursor
cáncer colonrectal	linfoma primario del sistema nervioso central
Enfermedad de Degos	Linfoma primario de efusiones
tumor desmoplásico de células redondas pequeñas	cáncer peritoneal preimario
linfoma difuso de células B grandes	cáncer de próstata
tumor neuroepitelial disembioplásico,	cáncer de páncreas
disgerminoma	cáncer de faringe
carcinoma embrionario	pseudomixoma peritoneal
neoplasia de glándula endocrina	Carcinoma de células renales
tumor del seno endodérmico	carcinoma de médula renal
linfoma de células T asociado a enteropatía	retinoblastoma
cáncer de esófago	rabdomioma
feto in fetu	rabdomiosarcoma
fibroma	La transformación de Richter
fibrosarcoma	Cáncer de recto
linfoma folicular	sarcoma
cáncer de tiroides folicular	Schwannomatosis
ganglioneuroma	seminoma
cáncer gastrointestinal	tumor de células de Sertoli
tumor de células germinales	tumor del estroma gonadal del cordón sexual
coriocarcinoma gestacional	carcinoma de células en anillo de sello
fibroblastoma de células gigantes	cáncer de piel
tumor de células gigantes del hueso	pequeños tumores de células redondas azules
tumor glial	carcinoma de células pequeñas
glioblastoma multiforme	sarcoma de tejido blando
glioma	somatostatinoma
gliomatosis cerebri	verruga del hollín
glucagonoma	tumor espinal
gonadoblastoma	linfoma esplénico de la zona marginal
tumor de células de la granulosa	carcinoma de células escamosas
ginandroblastoma	sarcoma sinovial
cáncer de vesícula biliar	Enfermedad de Sezary

(continuación)

cáncer gástrico	cáncer de intestino delgado
leucemia de células pilosas	carcina escamoso
hemangioblastoma	cáncer de estómago
cáncer de cabeza y cuello	Linfoma de células T
hemangiopericitoma	Cancer testicular
malignidad hematológica	thecoma
hepatoblastoma	cáncer de tiroides
linfoma hepatoesplénico de células T	carcina de células de transición
Linfoma de Hodgkin	cáncer de garganta
linfoma no Hodgkin	cáncer de uraco
carcinoma lobulillar invasivo	cáncer urogenital
cáncer intestinal	carcinoma urotelial
Cancer de riñon	melanoma uveal
cáncer de laringe	cáncer uterino
lentigo maligno	carcinoma verrugoso
carcinoma letal de la línea media	glioma de la vía visual
leucemia	cáncer de vulva
tumor de células de Leydig	cáncer de vagina
liposarcoma	macroglobulinemia de Waldenstrom
cáncer de pulmón	tumor de Warthin
linfangioma	tumor de Wilms
linfangiosarcoma	

En otra realización, el cáncer es cáncer de mama, de cérvix, colon, riñón, hígado, cabeza y cuello, piel, páncreas, ovario, esófago o próstata.

- 5 En otra realización, el cáncer es una malignidad hematológica tal como leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfoblástica aguda B y T (ALL), leucemia linfocítica crónica (CLL) o linfoma de células del manto (MCL).

En otra realización, el cáncer es carcinoma de células escamosas de esófago (ESCC), carcinoma de vejiga o carcinoma cervical.

- 10 En otra realización, el cáncer es una leucemia, por ejemplo una leucemia seleccionada de leucemia monocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia de linaje mixto (MLL). En otra realización, el cáncer es un carcinoma de línea media NUT. En otra realización, el cáncer es mieloma múltiple. En otra realización, el cáncer es un cáncer de pulmón, tal como el cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC). En otra realización, el cáncer es un neuroblastoma. En otra realización, el cáncer es el linfoma de Burkitt. En otra realización, el cáncer es cáncer de cuello uterino. En otra realización, el cáncer es cáncer de esófago. En otra realización, el cáncer es cáncer de ovario. En otra realización, el cáncer es cáncer colorrectal. En otra realización, el cáncer es cáncer de próstata. En otra realización, el cáncer es cáncer de mama.

- 20 En otra realización, el cáncer es carcinoma adrenocortical, carcinoma urotelial de vejiga, carcinoma invasivo de mama, adenocarcinoma colorrectal, linfoma difuso de células B grandes, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de células escamosas de pulmón, cistadenocarcinoma seroso de ovario, adenocarcinoma de páncreas, adenocarcinoma de próstata, carcinoma renal de células claras, melanoma cutáneo de la piel, adenocarcinoma de estómago, carcinosarcoma uterino o carcinoma endometrial del corpus uterino.

La presente divulgación proporciona un procedimiento terapéutico para modular la expresión génica, la proliferación celular, la diferenciación celular y/o la apoptosis *in vivo* en un cáncer, por ejemplo, en los cánceres mencionados anteriormente, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un Compuesto de la Divulgación a un sujeto en necesidad de tal terapia.

- 5 Los Compuestos de la Divulgación se pueden administrar a un sujeto en forma de un producto químico crudo sin ningún otro componente presente. Los Compuestos de la Divulgación también se pueden administrar a un sujeto como parte de una composición farmacéutica que contiene el compuesto combinado con uno o más vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables. Tales vehículos se pueden seleccionar de excipientes y auxiliares farmacéuticamente aceptables. El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" abarca cualquiera de los portadores, disolventes, tensioactivos o vehículos farmacéuticos estándar. Los portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen vehículos acuosos y vehículos no acuosos. Los vehículos farmacéuticos estándar y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19^a ed. 1995.
- 10 Las composiciones farmacéuticas dentro del alcance de la presente divulgación incluyen todas las composiciones en las que un Compuesto de la Divulgación se combina con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. El Compuesto de la Divulgación puede estar presente en la composición en una cantidad que sea eficaz para lograr su propósito terapéutico pretendido. Si bien las necesidades individuales pueden variar, la determinación de los intervalos óptimos de cantidades eficaces de cada compuesto está dentro del conocimiento de la técnica. Típicamente, un Compuesto de la Divulgación se puede administrar a un mamífero, por ejemplo, a un ser humano, por vía oral a una dosis de aproximadamente 0,0025 a aproximadamente 1500 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, por día para tratar el trastorno particular. Una dosis oral útil de un Compuesto de la Divulgación administrada a un mamífero es de aproximadamente 0,0025 a aproximadamente 50 mg por kg de peso corporal del mamífero, o una cantidad equivalente de la sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Para la inyección intramuscular, la dosis es típicamente aproximadamente la mitad de la dosis oral.
- 15 Una dosis oral unitaria puede comprender desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1 g del Compuesto de la Divulgación, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 500 mg, aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 250 mg, aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 100 mg, 0,01 mg hasta aproximadamente 50 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 10 mg, del compuesto. La dosis unitaria se puede administrar una o más veces al día, por ejemplo, como uno o más comprimidos o cápsulas, cada una de las cuales contiene entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1 g del compuesto, o una cantidad equivalente de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20 Un Compuesto de la Divulgación o una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación se puede administrar a cualquier paciente o sujeto que pueda experimentar los efectos beneficiosos de un Compuesto de la Divulgación. Los más importantes entre dichos pacientes o sujetos son los mamíferos, por ejemplo, seres humanos y animales de compañía, aunque la divulgación no pretende ser tan limitada. En una realización, el paciente o sujeto es un ser humano.
- 25 Un Compuesto de la Divulgación o una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación se puede administrar por cualquier medio que logre su propósito pretendido. Por ejemplo, la administración puede ser por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, intranasal, transmucosa, rectal, intravaginal o bucal, o por inhalación. La dosis administrada y la vía de administración variarán, dependiendo de las circunstancias del sujeto en particular, y teniendo en cuenta factores tales como la edad, el sexo, la salud y el peso del receptor, la afección o trastorno que se va a tratar, el tipo de tratamiento concurrente, en su caso, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.
- 30 Un Compuesto de la Divulgación o una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación se puede administrar por vía oral. Una composición farmacéutica de la presente divulgación se puede administrar por vía oral y se formula en comprimidos, grageas, cápsulas o una preparación líquida oral. La formulación oral comprende multipartículas extrudidas que comprenden el Compuesto de la Divulgación.
- 35 Alternativamente, un Compuesto de la Divulgación o una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación se puede administrar por vía rectal y se formula en supositorios.
- 40 Alternativamente, un Compuesto de la Divulgación o una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación se puede administrar mediante inyección.
- 45 Alternativamente, un Compuesto de la Divulgación o una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación se puede administrar por vía transdérmica.
- 50 Alternativamente, un Compuesto de la Divulgación o una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación se puede administrar por inhalación o por administración intranasal o transmucosa.

Alternativamente, un Compuesto de la Divulgación o una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación se puede administrar por vía intravaginal.

Una composición farmacéutica de la presente divulgación puede contener de aproximadamente 0,01 a 99 por ciento en peso, por ejemplo, De aproximadamente 0,25 a 75 por ciento en peso, de un Compuesto de la Divulgación, por ejemplo, aproximadamente 1 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente el 15 %, aproximadamente el 20 %, aproximadamente el 25 %, aproximadamente el 30 %, aproximadamente el 35 %, aproximadamente el 40 %, aproximadamente el 45 %, aproximadamente el 50 %, aproximadamente el 55 %, aproximadamente el 60 %, aproximadamente el 65 %, aproximadamente el 70 % o aproximadamente 75 % en peso de un Compuesto de la Divulgación.

10 Una composición farmacéutica de la presente divulgación se fabrica de una manera que en sí misma será conocida en vista de la presente divulgación, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezclado, granulación, preparación de grageas, disolución, extrusión o liofilización. Así, se pueden obtener composiciones farmacéuticas para uso oral combinando el compuesto activo con excipientes sólidos, triturando opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir agentes auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

15 Los excipientes adecuados incluyen agentes de relleno tales como sacáridos (por ejemplo, lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol), preparaciones de celulosa, fosfatos de calcio (por ejemplo, fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio), así como aglutinantes tales como pasta de almidón (usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz o almidón de patata), gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, se pueden añadir uno o más agentes desintegrantes, tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar o ácido algínico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio.

20 Los agentes auxiliares son típicamente agentes reguladores del flujo y lubricantes tales como, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico o sales de los mismos (por ejemplo, estearato de magnesio o estearato de calcio) y polietilenglicol. Los núcleos de grageas están provistos de recubrimientos adecuados que son resistentes a los jugos gástricos. Para este propósito, se pueden usar soluciones de sacáridos concentrados, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Con el fin de producir recubrimientos resistentes a los jugos gástricos, se pueden usar soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmelcelulosa. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas, por ejemplo, para identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

25 Ejemplos de otras preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, o cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener un compuesto en forma de gránulos, que se puede mezclar con agentes de relleno tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes, o en forma de multipartículas extrudidas. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden preferiblemente en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida. Además, se pueden agregar estabilizadores.

30 35 40 Las posibles preparaciones farmacéuticas para la administración rectal incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en una combinación de uno o más compuestos activos con una base de suppositorio. Las bases de supositorios adecuadas incluyen triglicéridos naturales y sintéticos e hidrocarburos de parafina, entre otros. También es posible utilizar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación de compuesto activo con un material base tal como, por ejemplo, un triglicérido líquido, polietilenglicol o hidrocarburo de parafina.

45 50 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones acuosas del compuesto activo en una forma soluble en agua tal como, por ejemplo, una sal soluble en agua, una solución alcalina o una solución ácida. Alternativamente, se puede preparar una suspensión del compuesto activo como una suspensión oleosa. Los disolventes o vehículos lipofílicos adecuados para tal suspensión pueden incluir aceites grasos (por ejemplo, aceite de sésamo), ésteres de ácidos grasos sintéticos (por ejemplo, oleato de etilo), triglicéridos o un polietilenglicol tal como polietilenglicol-400 (PEG-400). Una suspensión acuosa puede contener una o más sustancias para aumentar la viscosidad de la suspensión, incluyendo, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol y/o dextrano. La suspensión puede contener opcionalmente estabilizadores.

55 La presente divulgación proporciona kits que comprenden un Compuesto de la Divulgación (o una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación) empaquetados de una manera que facilita su uso para practicar los procedimientos de la presente divulgación. El kit puede incluir un Compuesto de la Divulgación (o una composición farmacéutica que comprende un Compuesto de la Divulgación) empaquetado en un recipiente, como una botella o recipiente sellados, con una etiqueta adherida al recipiente o incluida en el kit que describe el uso de el compuesto o composición para practicar el procedimiento de la divulgación. El compuesto o composición se puede envasar en forma de dosis unitaria. El kit puede incluir además un dispositivo adecuado para administrar la composición de acuerdo con la vía de administración prevista.

Un Compuesto de la Divulgación se puede administrar a un sujeto junto con un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico es diferente del Compuesto de la Divulgación. Un Compuesto de la Divulgación y el segundo agente terapéutico se pueden administrar de forma simultánea o secuencial para lograr el efecto deseado. Además, el Compuesto de la Divulgación y el segundo agente terapéutico se pueden administrar a partir de una composición única o de dos composiciones separadas.

El segundo agente terapéutico se administra en una cantidad que proporcione el efecto terapéutico deseado. El intervalo de dosificación eficaz para cada segundo agente terapéutico se conoce en la técnica, y el segundo agente terapéutico se administra a un individuo que lo necesite dentro de tales intervalos establecidos.

Un Compuesto de la Divulgación y el segundo agente terapéutico pueden administrarse juntos como una dosis unitaria única o por separado como dosis unitarias múltiples, en el que el Compuesto de la Divulgación se administra antes que el segundo agente terapéutico o viceversa. Se pueden administrar una o más dosis del Compuesto de la Divulgación y/o una o más dosis del segundo agente terapéutico. Por lo tanto, el Compuesto de la Divulgación se puede usar junto con uno o más segundos agentes terapéuticos, por ejemplo, pero sin limitarse a, agentes anticáncer.

El segundo agente terapéutico puede ser un fármaco epigenético. Como se usa en este documento, el término "fármaco epigenético" se refiere a un agente terapéutico que se dirige a un regulador epigenético. Ejemplos de reguladores epigenéticos incluyen las histonas lisina metiltransferasas, histonas arginina metil transferasas, histonas desmetilasas, histonas desacetilasas, histonas acetilasas y ADN metiltransferasas. Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen, pero no se limitan a, vorinostat.

Se pueden combinar agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con el Compuesto de la Divulgación para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Ejemplos de terapias y agentes anticancerosos que se pueden usar en combinación con los Compuestos de la Divulgación incluyen cirugía, radioterapia (por ejemplo, radiación gamma, radioterapia con haz de neutrones, radioterapia con haz de electrones, terapia con protones, braquiterapia e isótopos radiactivos sistémicos), terapia endocrina, un modificador de la respuesta biológica (por ejemplo, un interferón, una interleucina, factor de necrosis tumoral (TNF), hipertermia y crioterapia, un agente para atenuar cualquier efecto adverso (por ejemplo, un antiemético) y cualquier otro fármaco quimioterapéutico aprobado.

Ejemplos de compuestos antiproliferativos incluyen, pero no se limitan a, un inhibidor de aromatasa; un anti-estrógeno; un anti-andrógeno; un agonista de gonadorelina; un inhibidor de la topoisomerasa I; un inhibidor de la topoisomerasa II; un agente activo de microtúbulos; un agente alquilante; un retinóide, un carotenoide o un tocoferol; un inhibidor de ciclooxygenasa; un inhibidor de MMP; un inhibidor de mTOR; un antimetabolito; un compuesto de platino; un inhibidor de la metionina aminopeptidasa; un bisfosfonato; un anticuerpo antiproliferativo; un inhibidor de la heparanasa; un inhibidor de las isoformas oncogénicas de Ras; un inhibidor de la telomerasa; un inhibidor del proteasoma; un compuesto utilizado en el tratamiento de neoplasias hematológicas; un inhibidor de Flt-3; un inhibidor de Hsp90; un inhibidor de la proteína de husillo de la cinesina; un inhibidor de MEK; un antibiótico antitumoral; una nitrosourea; un compuesto que dirige/dismuestra la actividad de proteína o lípido quinasa, un compuesto que dirige/dismuestra la actividad de proteína o lípido fosfatasa, o cualquier otro compuesto anti-angiogénico.

Los inhibidores de aromatasa ejemplos no limitativos incluyen, pero no se limitan a, esteroides, tales como atamestano, exemestano y formestano, y no esteroides, tales como aminoglutetimida, rogletimida, piridoglutetimida, trilostano, testolactona, cetoconazol, vorooolol, antrozol.

Los antiestrógenos no limitantes incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno, fulvestrant, raloxifeno e hidrocloruro de raloxifeno. Los antiandrógenos incluyen, pero no se limitan a, bicalutamida. Los agonistas de gonadorelina incluyen, pero no se limitan a, abarelix, goserelina y acetato de goserelina.

Los inhibidores de la topoisomerasa I ejemplos incluyen, pero no se limitan a, topotecán, gimatecán, irinotecán, camptotecina y sus análogos, 9-nitrocampotecina y el conjugado de camptotecina macromolecular PNU-166148. Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, antraciclinas, tales como doxorubicina, daunorubicina, epirubicina, idarrubicina y nemorubicina; antraquinonas, tales como mitoxantrona y losoxantrona; y podofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido.

Los agentes activos de microtúbulos incluyen estabilizadores de microtúbulos, compuestos desestabilizadores de microtúbulos e inhibidores de polimerización de microtubulinas que incluyen, pero no se limitan a, taxanos, tales como paclitaxel y docetaxel; alcaloides de la vinca, tales como vinblastina, sulfato de vinblastina, vincristina y sulfato de vincristina y vinorelbina; discodermólidas; cochinina y epotilonas y sus derivados.

Los agentes alquilantes no limitantes ejemplos incluyen ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán y nitrosoureas, tales como carmustina y lomustina.

Los inhibidores de ciclooxygenasa no limitantes ejemplos incluyen inhibidores de Cox-2, ácido 2-amilofenilacético sustituido con 5-alquilo y derivados, tales como celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib o un ácido 5-alquil-2-amilofenilacético, tal como lumiracoxib.

Los inhibidores de metaloproteinasas de matriz no limitativos ejemplares ("inhibidores de MMP") incluyen inhibidores peptidomiméticos y no peptidomiméticos de colágeno, derivados de tetraciclina, batimastat, marimastat, prinomastat, metastat, BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B y AAJ996.

- 5 Los inhibidores de mTOR no limitativos ejemplares incluyen compuestos que inhiben la diana de rapamicina en mamíferos (mTOR) y poseen actividad antiproliferativa tal como sirolimus, everolimus, CCI-779 y ABT578.
- 10 Los antimetabolitos no limitantes ejemplares incluyen 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabina, gemcitabina, compuestos desmetilantes de ADN, tales como 5-azacitidina y decitabina, metotrexato y edatrexato, y antagonistas del ácido fólico, tales como pemetrexed.
- 15 Los ejemplos de compuestos de platino no limitantes incluyen carboplatino, cis-platino, cisplatino y oxaliplatino.
- 20 Los inhibidores de metionina aminopeptidasa no limitantes ejemplares incluyen bengamida o un derivado de la misma y PPI-2458.
- 25 Los bisfosfonatos no limitantes ejemplares incluyen ácido etridónico, ácido clodrónico, ácido tiludrónico, ácido pamidrónico, ácido alendrónico, ácido ibandrónico, ácido risedrónico y ácido zoledrónico.
- 30 Ejemplos de anticuerpos antiproliferativos no limitantes incluyen trastuzumab, trastuzumab-DMI, cetuximab, bevacizumab, rituximab, PR064553 y 2C4. El término "anticuerpo" incluye anticuerpos monoclonales intactos, anticuerpos policlonales, anticuerpos multiespecíficos formados a partir de al menos dos anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpos, siempre que presenten la actividad biológica deseada.
- 35 Los inhibidores de heparanasa no limitativos ejemplares incluyen compuestos que direccionan, disminuyen o inhiben la degradación del sulfato de heparina, tales como PI-88 y OGT2115.
- 40 Los inhibidores de telomerasa no limitativos ejemplares incluyen compuestos que direccionan, disminuyen o inhiben la actividad de la telomerasa, tales como compuestos que inhiben el receptor de telomerasa, tales como telomestatina.
- 45 Los inhibidores de proteasoma no limitativos ejemplares incluyen compuestos que direccionan, disminuyen o inhiben la actividad del proteasoma, incluyendo, pero sin limitarse a, bortezomida.
- 50 La expresión "compuestos usados en el tratamiento de neoplasias hematológicas" como se usa en este documento incluye inhibidores de tirosina quinasa similares a FMS, que son compuestos que direccionan, disminuyen o inhiben la actividad de receptores de tirosina quinasa similares a FMS (Flt-3R); interferón, I-β-D-arabinofuransilcitosina (ara-c) y bisulfán; e inhibidores de ALK, que son compuestos que direccionan, disminuyen o inhiben la quinasa del linfoma anaplásico.
- 55 Los inhibidores de Flt-3 no limitantes ejemplares incluyen PKC412, midostaurina, un derivado de estaurosporina, SU11248 y MLN518.
- 60 Los inhibidores de HSP90 no limitantes a modo de ejemplo incluyen compuestos que direccionan, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90; o degradando, direccionando, disminuyendo o inhibiendo las proteínas cliente HSP90 a través de la ruta del proteosoma de ubiquitina. Los compuestos que direccionan, disminuyen o inhiben la actividad ATPasa intrínseca de HSP90 son especialmente compuestos, proteínas o anticuerpos que inhiben la actividad ATPasa de HSP90, tales como 17-alilamino, 17-demetoxigeldanamicina (17AAG), un derivado de geldanamicina; otros compuestos relacionados con la geldanamicina; inhibidores de radicicol y HDAC.
- 65 La expresión "un compuesto que direcciona/disminuye una actividad de proteína o lípido quinasa; o una actividad de proteína o lípido fosfatasa; o cualquier otro compuesto anti-angiogénico" como se usa en este documento incluye una proteína tirosina quinasa y/o serina y/o treonina quinasa inhibidora o inhibidor de la lípido quinasa, tal como a) un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), tal como un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad de PDGFR, tal como derivados de N-fenil-2-pirimidina-amina, tales como imatinib, SU101, SU6668 y GFB-111; b) un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad de los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR); c) un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad del receptor I del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-IR), tal como un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad de IGF-IR; d) un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad de la familia de tirosina quinásas del receptor Trk o inhibidores de efrina B4; e) un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad de la familia de tirosina quinásas del receptor Ax1; f) un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad del receptor de tirosina quinasa Ret; g) un compuesto que direcciona, reduce o inhibe la actividad del receptor de tirosina quinasa Kit/SCFR, tal como imatinib; h) un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad de las tirosina quinásas del receptor c-Kit, tal como imatinib; i) un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad de los miembros de la familia c-Abl, sus productos de

fusión génica (por ejemplo, quinasa Bcr-Abl) y mutantes, tales como un derivado de N-fenil-2-pirimidina-amina, tal como imatinib o nilotinib; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955; o dasatinib; j) un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad de los miembros de la proteína quinasa C (PKC) y la familia Raf de serina/treonina quinasas, miembros de MEK, SRC, JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt y miembros de la familia Ras/MAPK y/o miembros de la familia de las quinasas dependientes de ciclina (CDK), tales como un derivado de estaurosporina divulgado en la 5 patente U.S. No. 5.093.330, tal como midostaurina; ejemplos de compuestos adicionales incluyen UCN-01, safingol, BAY 43-9006, briostatina 1, perifosina; ilmofosina; RO 318220 y RO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; un compuesto de isoquinolina; un inhibidor de la farnesil transferasa; PD184352 o QAN697 o 10 AT7519; k) un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad de una proteína-tirosina quinasa, tal como el mesilato de imatinib o una tifostina, tal como la Tifostina A23/RG-50810; AG 99; Tifostina AG 213; Tifostina AG 1748; Tifostina AG 490; Tifostina B44; enantiómero de Tifostina B44 (+); Tifostina AG 555; AG 494; Tifostina AG 15 556, AG957 y adafostina (éster adamantílico del ácido 4-[(2,5-dihidroxifenil)metil]amino]-benzoico; NSC 680410, adafostina); l) un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad de la familia del factor de crecimiento epidérmico de receptores tirosina quinasas (EGFR, ErbB2, ErbB3, ErbB4 como homo o heterodímeros) y sus mutantes, tales como CP 358774, ZD 1839, ZM 105180 ; trastuzumab, cetuximab, gefitinib, erlotinib, OSI-774, CI-1033, EKB-569, GW-2016, anticuerpos E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 y E7.6.3, y derivados de 7H-pirrolo-[2,3-d] pirimidina; y m) un compuesto que direcciona, disminuye o inhibe la actividad del receptor c-Met.

Los compuestos ejemplares que direccionan, disminuyen o inhiben la actividad de una proteína o lípido fosfatasa incluyen inhibidores de fosfatasa 1, fosfatasa 2A o CDC25, tales como ácido okadaico o un derivado del mismo.

20 Compuestos anti-angiogénicos adicionales incluyen compuestos que tienen otro mecanismo para su actividad no relacionado con la inhibición de proteína o lípido quinasa, por ejemplo, talidomida y TNP-470.

Compuestos quimioterapéuticos ejemplares adicionales, no limitantes, uno o más de los cuales pueden usarse en combinación con un Compuesto de la Divulgación, incluyen: daunorrubicina, adriamicina, Ara-C, VP-16, tenipósido, mitoxantrona, idarubicina, carboplatino, PKC412, 6-mercaptopurina (6-MP), fosfato de fludarabina, octreotida, SOM230, FTY720, 6-tioguanina, cladribina, 6-mercaptopurina, pentostatina, hidroxurea, derivados de 2-hidroxi-1H-isoindol-1,3-diona, 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, succinato de 1-(4-cloroanilino)-4-(4-piridilmetil)ftalazina, angiostatina, endostatina, amidas de ácido antranílico, ZD4190, ZD6474, SU5416, SU6668, bevacizumab, rhuMAb, rhuFab, macugon; Inhibidores de FLT-4, inhibidores de FLT-3, anticuerpo IgG1 VEGFR-2, RPI 4610, bevacizumab, porfímero sódico, anecortave, triamcinolona, hidrocortisona, 11-a-epihidrocotisol, córtex olona, 17a-hidroxiprogesterona, corticosterona, desoxicorticosterona, testimonera, estrona, dexometasona, fluocinolona, un alcaloide vegetal, un compuesto hormonal y/o antagonista, un modificador de la respuesta biológica, tal como una linfoquina o interferón, un oligonucleótido antisentido o un derivado de oligonucleótido, ARNhc y ARNip.

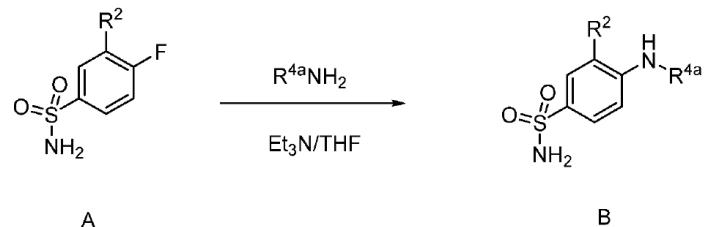
35 Otros ejemplos de segundos agentes terapéuticos, uno o más de los cuales también puede combinarse un Compuesto de la Divulgación, incluyen, pero no se limitan a: un tratamiento para la enfermedad de Alzheimer, tal como donepezil y rivastigmina; un tratamiento para la enfermedad de Parkinson, tal como L-DOPA/carbidopa, entacapona, ropinrol, pramipexol, bromocriptina, pergolida, trihexefendilo y amantadina; un agente para el tratamiento de la esclerosis múltiple (MS) tal como interferón beta (por ejemplo, AVONEX® y REBIF®), acetato de glatiramer y mitoxantrona; un tratamiento para el asma, tal como albuterol y montelukast; un agente para tratar la esquizofrenia, tal como zyprexa, 40 risperdal, seroquel y haloperidol; un agente antiinflamatorio, tal como un corticosteroide, un bloqueador del TNF, IL-1 RA, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; un agente inmunomodulador, que incluye agentes inmunosupresores, tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, mofetilo de micofenolato, un interferón, un corticosteroide, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; un factor neurotrófico, tal como un inhibidor de acetilcolinesterasa, un inhibidor de MAO, un interferón, un anticonvulsivo, un bloqueador de canales iónicos, riluzol o un agente anti-45 Parkinson; un agente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, tal como un betabloqueante, un inhibidor de la ACE, un diurético, un nitrato, un bloqueador de los canales de calcio, o una estatina; un agente para el tratamiento de la enfermedad hepática, tal como un corticosteroide, colestiramina, un interferón y un agente antivírico; un agente para el tratamiento de trastornos sanguíneos, tal como un corticosteroide, un agente antileucémico o un factor de crecimiento; o un agente para el tratamiento de trastornos por inmunodeficiencia, tal como gammaglobulina.

50 Los segundos agentes terapéuticamente activos mencionados anteriormente, uno o más de los cuales pueden usarse en combinación con un Compuesto de la Divulgación, se preparan y administran como se describe en la técnica.

Síntesis general de compuestos

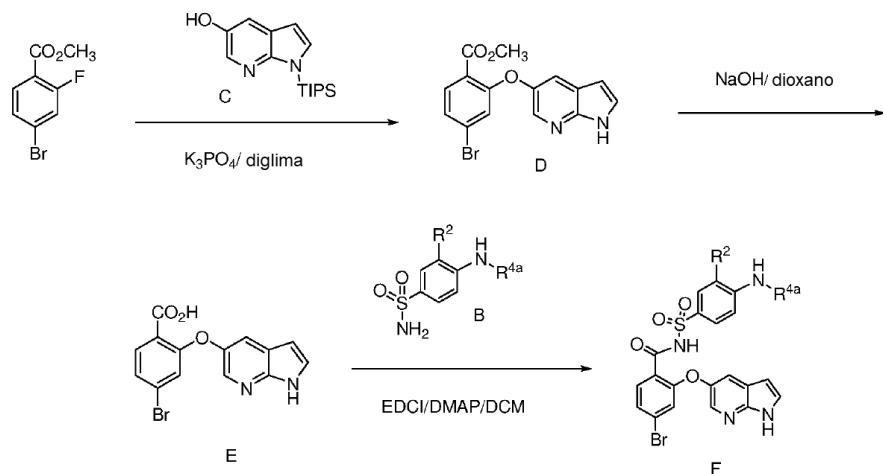
Los Compuestos de la Divulgación se preparan utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica en vista de esta divulgación, o mediante los procedimientos ilustrativos mostrados en los esquemas generales siguientes. 55 En los Esquemas Generales, R² y R^{4a} son como se definen en conexión con la Fórmula I, y Y es como se define en conexión con la Fórmula II.

Esquema General 1



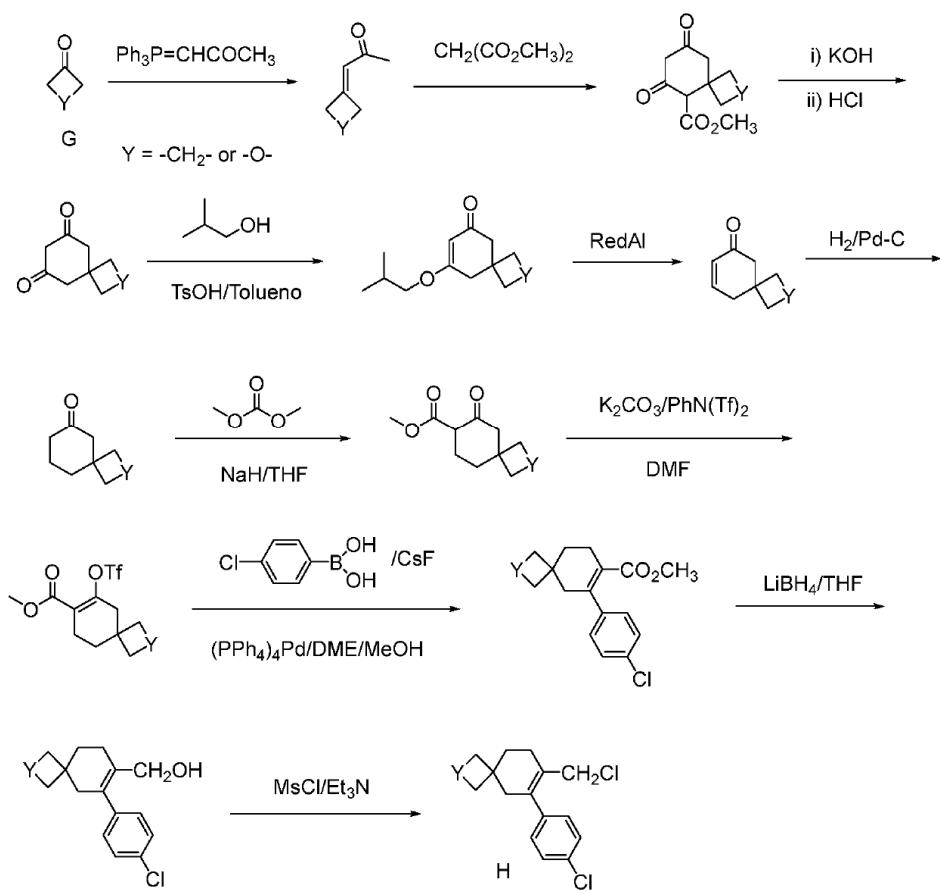
En el Esquema General 1, el compuesto A se hace reaccionar con R^{4a}NH₂ en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, para dar el compuesto B.

Esquema General 2



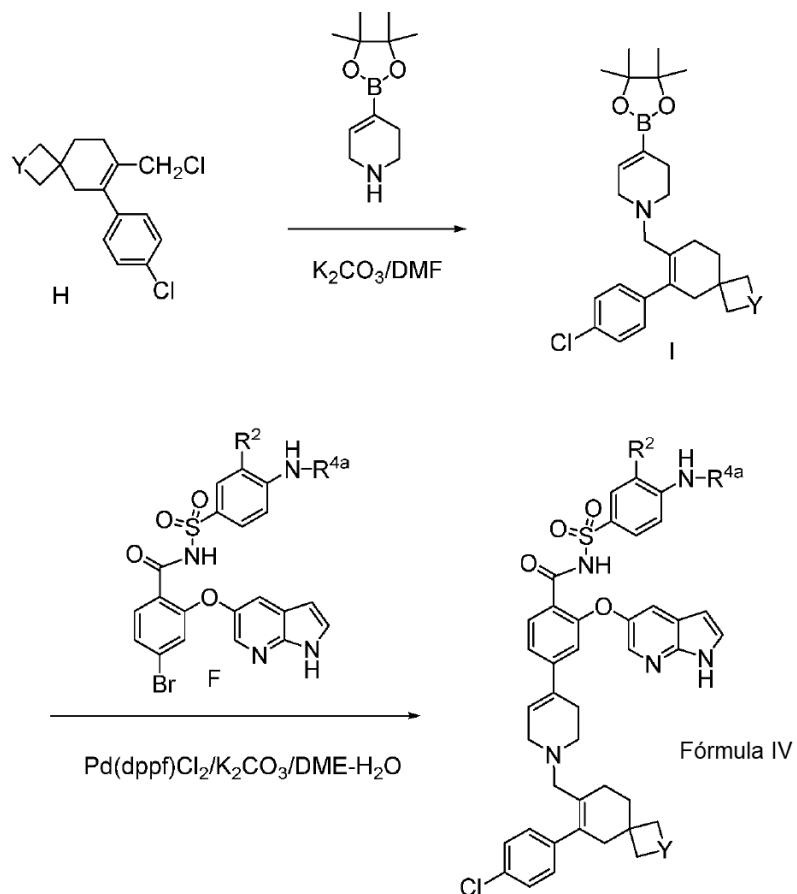
- 5 En el Esquema General 2, se hace reaccionar 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo con el compuesto C para dar el compuesto D, y el éster del compuesto D se hidroliza para dar el compuesto E. El compuesto E se acopla con el compuesto B del Esquema General 1 para dar el compuesto F.

Esquema General 3



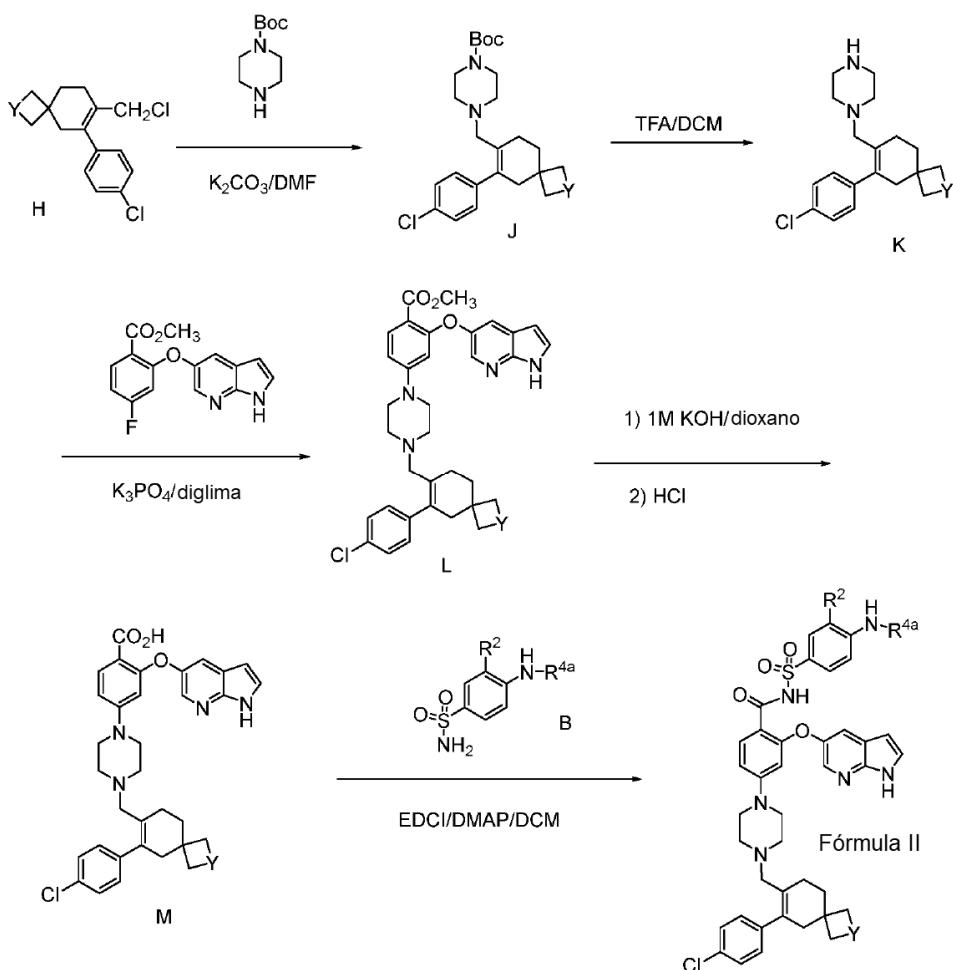
En el Esquema General 3, el compuesto G se transforma con el compuesto H.

Esquema General 4



En el Esquema General 4, el compuesto H del Esquema General 3 se hace reaccionar con 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina para dar el compuesto I. El compuesto I se acopla con el compuesto F del Esquema General 2 para dar un compuesto que tiene la fórmula IV.

Esquema General 5



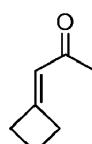
En el Esquema General 5, el compuesto H del Esquema General 3 se hace reaccionar con piperidina protegida con Boc para dar el compuesto J, y el grupo Boc se elimina para dar el compuesto K. El compuesto K se hace reaccionar con 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-fluorobenzoato de metilo para dar el Compuesto L, y el éster del Compuesto L se hidroliza para dar el Compuesto M. El Compuesto M se acopla con el Compuesto B del Esquema General 1 para dar un compuesto que tiene Fórmula II.

5

Ejemplos

Los compuestos 6, 13 y 40 descritos en la Tabla 1 anterior y en el Ejemplo 9 (Compuesto 13) y el Ejemplo 14 (Compuesto 40) siguientes son compuestos de la invención. Otros compuestos descritos en los ejemplos que siguen se presentan no como realizaciones de la invención pero son útiles para su comprensión.

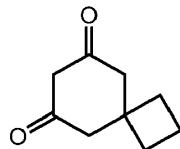
10

EJEMPLO 1**Intermedios sintéticos****INTERMEDIO 1: Síntesis de 1-ciclobutilidenopropan-2-ona**

15 A una solución de ciclobutanona (5,0 g, 71,4 mmol) en tolueno (200 ml) se le añadió 1-(trifenilfosforaniliden)-2-propanona (22,7 g, 71,4 mmol) y la mezcla se sometió a refluo durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (acetato de etilo/hexano 1/10-1/5)

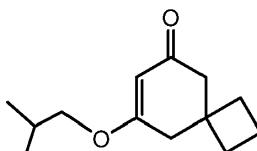
para producir 1-ciclobutilidenopropan-2-ona (5,0 g) como un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,95-5,93 (m, 1H), 3,19 - 3,13 (m, 2H), 2,91 -2,84 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,21 - 2,11 (m, 2H)).

INTERMEDIO 2: Síntesis de Espiro[3.5]nonano-6,8-diona.



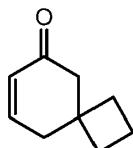
- 5 A una solución de 1-ciclobutilidenopropan-2-ona (23,1 g, 0,21 mol) y malonato de metilo (30,3 g, 0,23 mol) en metanol (150 ml) se le añadió metóxido de sodio (41,4 g, 30 % en metanol). La mezcla se calentó hasta reflujo bajo N_2 durante 4 h y se concentró. El residuo resultante se hidrolizó en hidróxido de potasio 2 N (200 ml) a 70 °C durante 4 h. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml), luego se tituló a pH 3-5 con clorhidrato 1N. La solución resultante se calentó hasta 70 °C durante 5 h y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para producir espido[3.5]nonano-6,8-diona (19,8 g, 62,3 %) como un sólido de color amarillo. Este producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,05 (s, 1 H), 5,17 (s, 1 H), 2,50 - 2,35 (m, 4 H), 1,92 - 1,79 (m, 2 H), 1,79 - 1,72 (m, 4 H)).
- 10

INTERMEDIO 3: 8-Isobutoxiespiro[3.5]non-7-en-6-ona.



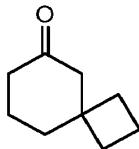
- 15 A una solución de espido[3.5]nonano-6,8-diona (19,8 g, 0,13 mol) en tolueno (150 ml) se le añadió ácido 4-toluenosulfónico (248 mg, 0,0013 mol) y alcohol isobutilíco (14,5 g, 0,2 mol). La mezcla se calentó hasta reflujo y el agua se eliminó mediante destilación azeotrópica. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (acetato de etilo/éter de petróleo 1/10-1/3) para producir 8-isobutoxiespiro[3.5]non-7-en-6-ona (25,0 g, 92,7 %) como aceite de color amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5,31 (s, 1 H), 3,59 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,51 (s, 2 H), 2,45 (s, 2 H), 2,12 - 1,96 (m, 1 H), 1,93 - 1,83 (m, 6 H), 0,99 (d, J = 6,8 Hz, 6 H).
- 20

INTERMEDIO 4: Síntesis de Espido[3.5]non-7-en-6-ona.



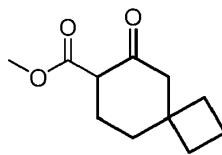
- 25 A una solución de 8-isobutoxiespiro[3.5]non-7-en-6-ona (25,0 g, 0,12 mol) en tolueno (100 ml) se le añadió Red-Al® (40 ml, 70 % en tolueno, 0,18 mol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 45 °C durante 4 h, luego se inactivó con clorhidrato 1N. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró y purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (acetato de etilo/éter de petróleo 1/10) para producir espido[3.5]non-7-en-6-ona (9,0 g, 55 %) como aceite de color amarillo claro.

- 30 **INTERMEDIO 5: Síntesis de Espido[3.5]nonan-6-ona.**



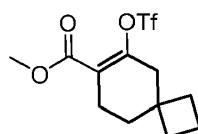
- 35 Se hidrogenó espido[3.5]non-7-en-6-ona (9,0 g) bajo 1 atm de H_2 catalizada por Pd al 10 %/C (1,0 g) en metanol (80 ml) durante 5,5 h. El Pd/C se eliminó por filtración y el filtrado se concentró para producir espido[3.5]nonan-6-ona (8,8 g, 96,4 %) como un aceite incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 2,38 (s, 2H), 2,23 - 2,20 (m, 2H), 1,89 - 1,75 (m, 10H).

INTERMEDIO 6: Síntesis de 6-oxoespiro[3.5]nonano-7-carboxilato de metilo.



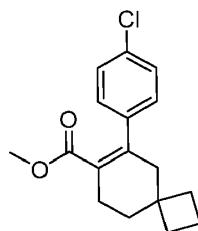
- 5 A una suspensión de hidruro de sodio (5,1 g, 0,13 mol) en tetrahidrógeno furano (150 ml) se le añadió carbonato de metilo (28,7 g, 0,32 mol) a temperatura ambiente, seguido de espiro[3,5]nonan-6-ona en tetrahidrógeno furano (30 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h. La reacción se detuvo con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel para producir 6-oxo-6-oxo-7-carboxilato de metilo (4,0 g, 32 %) como un aceite de color amarillo claro.

INTERMEDIO 7: Síntesis de 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi) espiro[3.5]non-6-en-7-carboxilato de metilo.



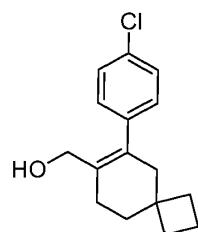
- 10 A una solución de 6-oxo-6-oxo-7-carboxilato de metilo (4,0 g, 0,02 mol) en tetrahidrógeno furano (25 ml) se le añadió carbonato de potasio (5,6 g, 0,04 mol) y *N,N*-bis(trifluorometilsulfonilo)anilina (7,9 g, 0,022 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (acetato de etilo/éter de petróleo 1/50-1/10) para producir 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi) espiro[3.5]non-6-eno-7-carboxilato de metilo (5,0 g, 76 %) en forma de aceite de color amarillo claro.

INTERMEDIO 8: Síntesis de 6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-carboxilato de metilo.

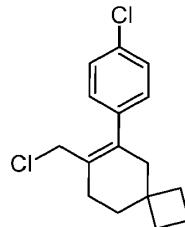


- 20 La mezcla de 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi) espiro[3.5]non-6-eno-7-carboxilato de metilo (5,0 g, 0,015 mol), ácido 4-clorofenilborónico (2,58 g, 0,017 mol), CsF (4,63 g, 0,03 mol) y Pd(PPh₃)₄ (173 mg, 0,15 mol) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) y metanol (15 ml) se calentó hasta 70 °C bajo N₂ durante 2 h. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (acetato de etilo/éter de petróleo 1/10) para producir 6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-eno-7-carboxilato de metilo (4,0 g, 92 %) como aceite incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,30 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 2,50 - 2,44 (m, 2 H), 2,43 (t, *J* = 2,3 (2,3 o 6,3?) Hz, 2 H), 2,02 - 1,80 (m, 6 H), 1,74 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H).

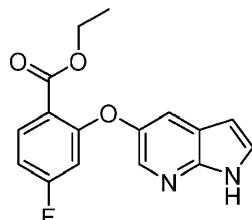
INTERMEDIO 9: Síntesis de (6-(4-Clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metanol.



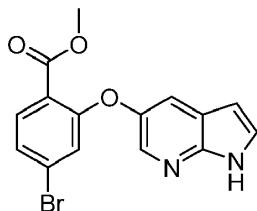
- 30 A una solución de 6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-eno-7-carboxilato de metilo (4,0 g, 0,014 mol) en tetrahidrógeno furano (20 ml) se le añadió una solución de LiBH₄ (910 mg, 0,042 mol) en tetrahidrógeno furano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó mediante hidrocloruro acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (acetato de etilo/éter de petróleo 1/10-1/3) para producir (6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metanol (3,0 g, 81,7 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,09 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 3,93 (d, *J* = 4,2 Hz, 2 H), 2,37 - 2,26 (m, 2 H), 2,01 - 1,77 (m, 8 H), 1,74 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H).

INTERMEDIO 10: Síntesis de 7-(Clorometil)-6-(4-clorofenil) espiro [3.5]non-6-eno.

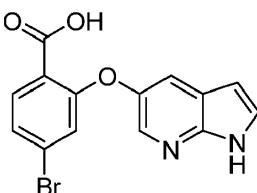
A una solución de (6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metanol (3,5 g, 0,013 mol) y trimetilamina (2,7 g, 0,026 mol) en diclorometano (20 ml) se añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (3,0 g, 0,026 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel para producir 7-(clorometil)-6-(4-clorofenil)espiro[3,5]non-6-eno (2,75 g, 75,5 %) como un aceite de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 2,34 - 2,25 (m, 4 H), 1,97 - 1,78 (m, 6 H), 1,74 (t, J = 6,3 Hz, 2 H).

INTERMEDIO 11: Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-fluorobenzoato de etilo.

Una mezcla de 1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (2,2 g), 2,4-difluorobenzoato de etilo (1,96 g) y K_3PO_4 (2,14 g) en diglima (20 ml) se agitó a 115 °C durante 1 h. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua, salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (acetato de etilo/hexano 1/3) para producir 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-fluorobenzoato de etilo (1,9 g) como sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 10,13 - 10,08 (m, 1 H), 8,23 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,98 (dd, J = 8,8, 6,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,44 (dd, J = 3,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,84 (ddd, J = 8,8, 7,6, 2,4 Hz, 1 H), 6,55 (dd, J = 10,3, 2,4 Hz, 1 H), 6,52 (dd, J = 3,5, 2,0 Hz, 1 H), 4,38 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 1,36 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 12: Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromobenzoato de metilo.

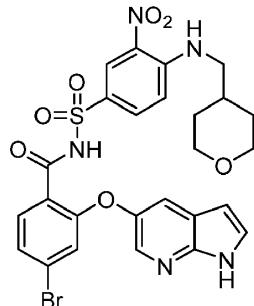
Una mezcla de 1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-ol (1,91 g), 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,70 g) y K_3PO_4 (1,86 g) en diglima (20 ml) se agitó a 115 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con agua, salmuera y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (acetato de etilo/hexano 1/3) para producir 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromobenzoato de metilo (1,8 g) como sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 9,28 (s, 1 H), 8,18 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,40-6,96 (m, 2 H), 6,96 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 6,51-6,48 (m, 1 H), 3,89 (s, 3 H).

INTERMEDIO 13: Síntesis de ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromobenzoico.

A una solución de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromobenzoato de metilo (300 mg, 0,867 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió NaOH 1 N (2,2 ml, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se acidificó con HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO_4 anhidro. La

evaporación bajo presión reducida proporcionó ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromobenzoico crudo como un aceite incoloro. Este producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

INTERMEDIO 14: Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromo-N-((3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil) benzamida.

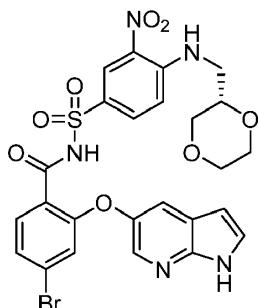


5

A una solución de ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromobenzoico (100 mg, 0,3 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió 3-nitro- 4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)bencenosulfonamida (95 mg, 0,3 mmol), DMAP (55 mg, 0,45 mmol) y EDCI (115 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH 95/5) para producir 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromo-N-((3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino) fenil)sulfonil)benzamida como un aceite de color amarillo (80 mg). MS m/z 630 [M+H] {+}.

10

INTERMEDIO 15: Síntesis de (S)-N-((4-((1,4-Dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromobenzamida.

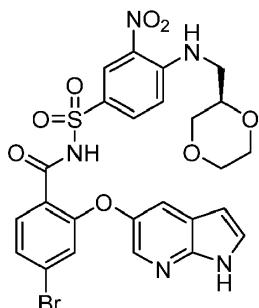


15

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el INTERMEDIO 14 y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH 95/5). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,79 (s, 1 H), 8,59 - 8,52 (m, 2 H), 8,05 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,59 - 7,49 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,50 - 6,40 (m, 1 H), 3,83 - 3,37 (m, 2 H), 3,72 - 3,56 (m, 2 H), 3,56 - 3,42 (m, 2 H), 3,37 - 3,01 (m, 3 H).

20

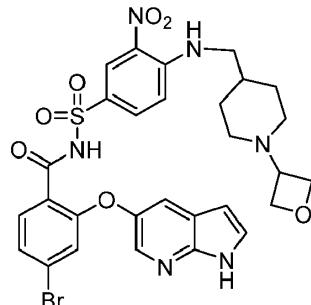
INTERMEDIO 16: Síntesis de (R)-N-((4-((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromobenzamida.



25

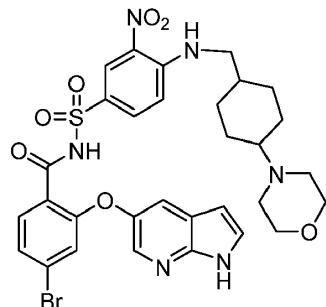
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el INTERMEDIO 14 y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH 95/5). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,79 (s, 1 H), 8,59 - 8,52 (m, 2 H), 8,05 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,59 - 7,49 (m, 1 H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1 H), 7,12 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,88 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 6,50 - 6,40 (m, 1 H), 3,83 - 3,37 (m, 2 H), 3,72 - 3,56 (m, 2 H), 3,56 - 3,42 (m, 2 H), 3,37 - 3,01 (m, 3 H).

INTERMEDIO 17: Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromo-N-((3-nitro-4-(((1-oxetan-3-il)piperidin-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida.



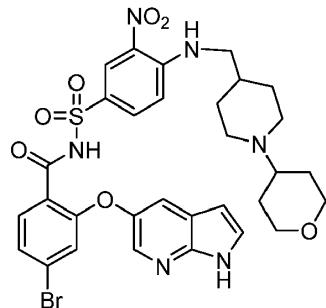
5 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el INTERMEDIO 14 y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH 95/5). MS m/z 685 [M+H] {+}.

INTERMEDIO 18: Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromo-N-((4-((4-morfolinociclohexil)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)benzamida.



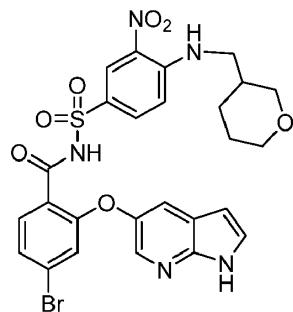
10 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el INTERMEDIO 14 y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH 95/5). MS m/z 713 [M+H] {+}.

INTERMEDIO 19: Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromo-N-((3-nitro-4-((1-tetrahidro-2H-piran-4-il)piperidin-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida.



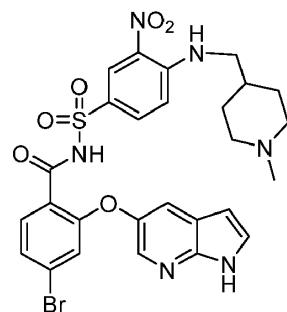
15 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el INTERMEDIO 14 y se purificó mediante cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH 95/5). MS m/z 713 [M+H] {+}.

INTERMEDIO 20: Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromo-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida.



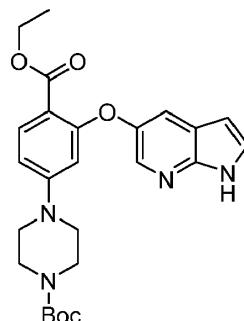
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el INTERMEDIO 14 y se purificó mediante chromatografía en sílica gel (DCM/MeOH 95/5). MS m/z 630 [M+H] {+}.

5 **INTERMEDIO 21: Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-bromo-N-((4-((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil) benzamida.**



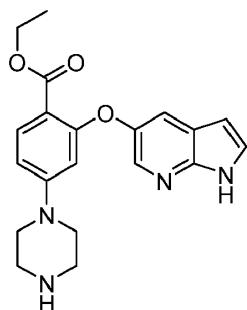
El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el INTERMEDIO 14 y se purificó mediante chromatografía en sílica gel (DCM/MeOH 95/5). MS m/z 643 [M+H] {+}.

10 **INTERMEDIO 23: Síntesis de tert-Butil-4-(3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(etoxicarbonil)fenil)piperazin-1-carboxilato.**



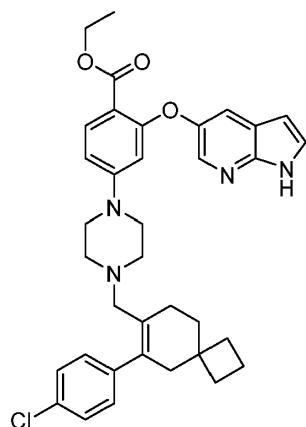
15 La mezcla de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-fluorobenzoato de etilo (2,1 g, 7 mmol), N-Boc-piperazina (2,61 g, 0,014 mol) e hidrogenofosfato de dipotasio (2,44 g, 0,014 mol) en dimetilsulfóxido se calentó a 135 °C durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron y purificaron mediante chromatografía en columna de sílica gel para producir 4-(3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(etoxicarbonilo) fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo. (2,4 g, 73 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,42 (br s, 1 H), 8,20 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,95 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 3,5, 2,5 Hz, 1 H), 6,66 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1 H), 6,46 (dd, J = 3,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,36 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,55 - 3,50 (m, 4 H), 3,21 - 3,17 (m, 4 H), 20 1,47 (s, 9 H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 24: Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo.



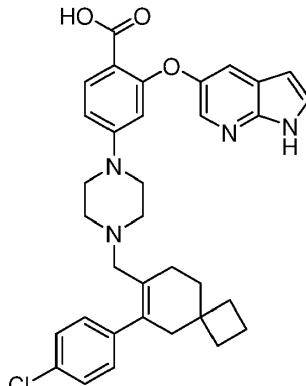
5 Se añadió ácido trifluoroacético (6 ml) a una solución de 4-(3-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(etoxicarbonil)fenil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (2,1 g) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo crudo (2,5 g) se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

INTERMEDIO 25: Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo.



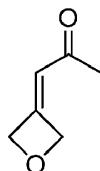
10 A una solución de 7-(clorometil)-6-(4-clorofenil)espiro[3,5]non-6-eno (851 mg, 3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,26 g, 9 mmol), yoduro de potasio (100 mg, 0,6 mmol) y 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo (1,53 g, 3,3 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna de 15 sílica gel (acetato de etilo/éter de petróleo 1/5-1/1) para producir 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo (1,3 g, 71 %) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,98 (s, 1 H), 8,20 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,91 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,51 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,38 (t, *J* = 3,5 Hz, 1 H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,97 (d, *J* = 8,3 Hz, 2 H), 6,62 (dd, *J* = 9,0, 2,5 Hz, 1 H), 6,45 (dd, *J* = 3,5, 2,0 Hz, 1 H), 6,32 (d, *J* = 2,5 Hz, 1 H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,20 - 3,12 (m, 4 H), 2,77 (s, 2 H), 2,31 - 2,17 (m, 8 H), 20 1,98 - 1,72 (m, 6 H), 1,68 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H).

INTERMEDIO 26: Síntesis de ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoico.



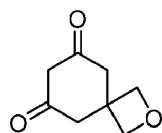
La solución de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo (1,3 g, 2,1 mmol) e hidróxido de potasio 2 N (12 ml, 0,042 mol) en dioxano (15 ml) se calentó hasta 60 °C durante la noche. La mezcla se neutralizó con clorhidrato acuoso 1 N a pH 7 y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para producir ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoico (1,1 g, 88,7 %) en forma de un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10,34 (s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 8,02 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 7,63 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,38 - 7,34 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 6,63 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 6,44 (dd, *J* = 3,5, 1,5 Hz, 1 H), 6,22 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 3,81 (s, 2 H), 3,17 - 3,10 (m, 4 H), 2,80 (s, 2 H), 2,30 - 2,20 (m, 6 H), 1,98 - 1,72 (m, 6 H), 1,67 (t, *J* = 6,3 Hz, 2 H).

10 **INTERMEDIO 27: Síntesis de 1-(Oxetan-3-iliden)propan-2-ona.**



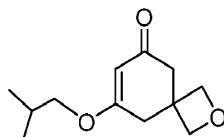
A una solución de oxetan-3-ona (20,6 g, 0,28 mol) en DCM (300 ml) se le añadió 1-(trifenilfosforaniliden) propan-2-ona (98,6 g, 0,31 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El DCM se eliminó bajo presión reducida hasta que precipitó un sólido. El sólido se eliminó por filtración y el filtrado se concentró y purificó mediante 15 chromatografía en columna de sílica gel (acetato de etilo/heptano 1/5~1/3) para producir 1-(oxetan-3-iliden) propan-2-ona (23,3 g, 74,3 %) en forma de aceite de color amarillo.

INTERMEDIO 28: Síntesis de 2-Oxaespiro[3.5]nonano-6,8-diona.



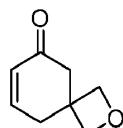
A una solución de 1-(oxetan-3-iliden) propan-2-ona (23,3 g, 0,21 mol) y malonato de metilo (30,2 g, 0,23 mol) en 20 metanol (150 ml) se añadió metóxido de sodio (41,3 g, 30 % de solución de MeOH). La mezcla se calentó hasta reflujo bajo N₂ durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para producir 6-hidroxi-8-oxo-2-oxaespiro[3.5]non-6-eno-5-carboxilato de metilo que se usó en la siguiente etapa directamente sin purificación. A una solución acuosa de KOH (2 mol/L, 200 ml) se le añadió 6-hidroxi-8-oxo-2-oxaespiro[3.5]non-6-eno-5-carboxilato de 25 metilo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 3). La capa acuosa se ajustó a pH 3-5 con hidrocloruro 1 N y se calentó a 50 °C durante 4 h. Se eliminó el agua bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante chromatografía en columna de sílica gel para producir 2-oxaespiro[3.5]nonano-6,8-diona (2,5 g, 77,0 %) como un sólido de color amarillo claro. Este producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

INTERMEDIO 29: Síntesis de 8-Isobutoxi-2-oxaespiro[3.5]non-7-en-6-ona.



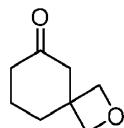
A una solución de 2-oxaespiro[3.5]nonano-6,8-diona (25 g, 0,16 mol) en tolueno (150 ml) se le añadió TsOH (238 mg, 0,0016 mol) y alcohol isobutílico (18 g, 0,24 mol). La reacción se completó después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante chromatografía en 35 columna de sílica gel (acetato de etilo/éter de petróleo 1/5~1/3) para producir 8-isobutoxi-2-oxaespiro[3.5]non-7-en-6-ona (6 g, 43 %) como aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5,34 (s, 1 H), 4,47 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 4,45 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 3,60 (d, *J* = 6,8 Hz 2 H), 2,80 (s, 2 H), 2,68 (s, 2 H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 0,98 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H).

INTERMEDIO 30: Síntesis de 2-Oxaespiro[3.5]non-7-en-6-ona.



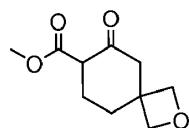
5 A una solución de 8-isobutoxi-2-oxaespri[3.5]non-7-en-6-ona (14,7 g, 0,07 mol) en tolueno (100 ml) se añadió Red-A1® (40,4 g, 70 % en tolueno) gota a gota. La mezcla se calentó hasta 45 °C durante 2 horas y se inactivó con una solución de HCl 1N. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (acetato de etilo/éter de petróleo 1/10~1/5) para producir 2-oxaespri[3,5]non-7-en-6-ona (8,8 g, 91 %) como aceite incoloro. Este producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

INTERMEDIO 31: Síntesis de 2-Oxaespri[3.5]nonan-6-ona.



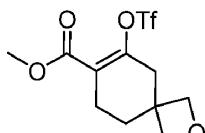
10 A una solución de 2-oxaespri[3,5]non-7-en-6-ona (8,8 g) en tetrahidrógeno furano (80 ml) se le añadió Pd/C (1 g). La mezcla se hidrogenó bajo 1 atm de H₂ a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada la reacción, se eliminó el Pd/C por filtración y la solución se concentró para producir 2-oxaespri[3,5]nonan-6-ona (8,0 g, 89,6 %) como un aceite incoloro. Este producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

INTERMEDIO 32: Síntesis de 6-oxo-2-oxaespri[3.5]nonano-7-carboxilato de metilo.



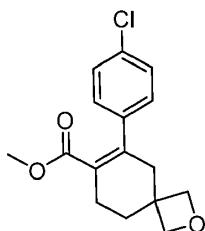
15 A una suspensión de hidruro de sodio (4,6 g, 0,11 mol) en tetrahidrógeno furano (150 ml) bajo N₂ se le añadió gota a gota carbonato de metilo (25,7 g, 0,28 mol). Una vez completado el goteo, la mezcla se calentó hasta reflujo. Después se añadió una solución de 2-oxaespri[3,5]nonan-6-ona (11,2 g, 0,057 mol) en tetrahidrógeno furano (30 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel para producir 6-oxo-2-oxaespri[3,5]nonano-7-carboxilato de metilo (4,5 g, 69 %) como aceite incoloro. Este producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

INTERMEDIO 33: Síntesis de 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2-oxaespri[3.5]non-6-en-7-carboxilato de metilo.



25 A una suspensión de 6-oxo-2-oxaespri[3,5]nonano-7-carboxilato de metilo (4,5 g, 0,02 mol) y carbonato de potasio (6,3 g, 0,046 mol) en DMF (30 ml) se le añadió N,N-bis(trifluorometilsulfonil)anilina (8,9 g, 0,025 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (acetato de etilo/éter de petróleo 1/10~1/3) para producir 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2-oxaespri[3,5]non-6-eno-7-carboxilato de metilo (6,6 g, 86 %) como aceite de color amarillo claro. Este producto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

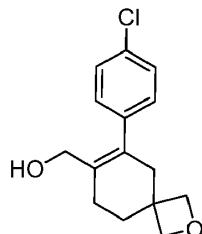
INTERMEDIO 34: Síntesis de 6-(4-clorofenil)-2-oxaespri[3.5]non-6-en-7-carboxilato de metilo.



35 A una solución de 6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2-oxaespri[3,5]non-6-eno-7-carboxilato de metilo (6,6 g, 0,02 mol) en 1,2-dimetoxietano (30 ml) y metanol (10 ml) se añadieron ácido 4-cloro-fenil borónico (3,13 g, 0,02 mol), CsF (6,08 g, 0,04 mol) y Pd(PPh₃)₄ (231 mg, 0,2 mmol) y la mezcla se calentó hasta 70 °C bajo N₂ durante 30 min. Los disolventes se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (acetato de etilo/éter de petróleo 1/5-1/3) para producir 6-(4-clorofenil)-2-oxaespri[3,5]non-6-en-7-carboxilato de metilo (5,1 g, 87,3 %) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,07 (d, J = 8,4

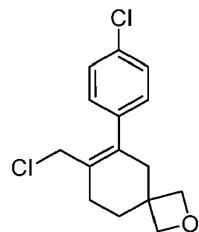
Hz, 2 H), 4,54 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,48 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 2,74-2,70 (m, 2 H), 2,55-2,50 (m, 2 H), 2,04 (t, J = 6,4 Hz, 2 H).

INTERMEDIO 35: Síntesis de (6-(4-Clorofenil)-2-oxaespri[3.5]non-6-en-7-il)metanol.



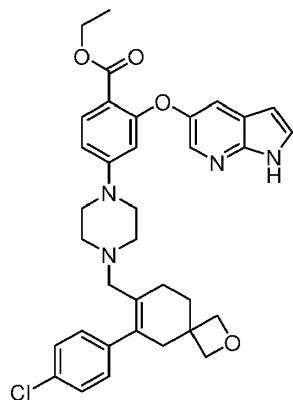
- 5 A una solución de 6-(4-clorofenil)-2-oxaespri[3.5]non-6-en-7-carboxilato de metilo (2,1 g, 0,0072 mol) en tetrahidrógeno furano (20 ml) se añadió LiBH₄ (475 mg, 0,022 mol) en tetrahidrógeno furano (10 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se inactivó con una solución de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (acetato de etilo/éter de petróleo 1/5-1/1) para producir (6-(4-clorofenil)-2-oxaespri[3.5]non-6-en-7-il)metanol (1,5 g, 78,9 %) como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,07 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 4,54 (d, 2 H, J = 6,0 Hz), 4,46 (d, 2 H, J = 5,6 Hz), 3,93 (s, 2 H), 2,62 (s, 2 H), 2,40-2,33 (m, 2 H), 2,03 (t, 2 H, J = 6,4 Hz).
- 10

INTERMEDIO 36: Síntesis de 7-(Clorometil)-6-(4-clorofenil)-2-oxaespri[3.5]non-6-eno.



- 15 A una solución de (6-(4-clorofenil)-2-oxaespri[3.5]non-6-en-7-il)metanol (1,5 g, 5,7 mmol) y trietilamina (836 mg, 8,6 mmol) en diclorometano (15 ml) se añadió cloruro de metilsulfonilo (980 mg, 8,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 h. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel para producir 7-(clorometil)-6-(4-clorofenil)-2-oxaespri[3.5]non-6-eno (1,4 g, 87,0 %) como sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7,35 (d, 2H, J = 8,4Hz), 7,16 (d, 2H, J = 8,4Hz), 4,53 (d, 2H, J = 6,0Hz), 4,45 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,86 (s, 2 H), 2,64 (s, 2 H), 2,40-2,33 (m, 2 H), 2,03 (t, 2 H, J = 6,4 Hz).
- 20

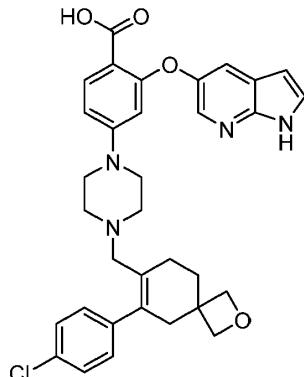
INTERMEDIO 37: Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespri[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo.



- 25 A una solución de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(piperazin-1-il)benzoato de etilo (382 mg, 0,82 mmol) en DMF (10 ml) se añadieron 7-(clorometil)-6-(4-clorofenil)-2-oxaespri[3.5]non-6-eno (200 mg, 0,75 mmol), carbonato de potasio (310 mg, 2,25 mmol), DIPEA (290 mg, 2,25 mmol) y yoduro de potasio (24,9 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron y purificaron mediante cromatografía en columna de sílica gel (acetato de etilo/éter de petróleo 1/5-1/1) para producir 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-

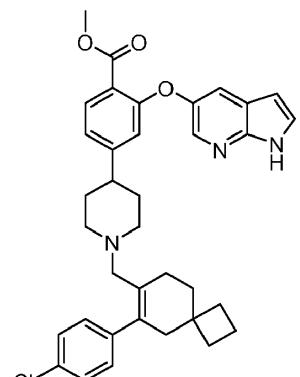
(4-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespri[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato (370 mg, 80,6 %) como un sólido blanco. MS m/z 613 [M+H] {+}.

INTERMEDIO 38: Síntesis de ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespri[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoico.



5 A una solución de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespri[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoato de etilo (370 mg, 0,6 mmol) en dioxano (10 ml) se añadió hidróxido de potasio 2 N (6 ml, 12 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La solución se neutralizó con clorhidrato 1 N a pH 7 y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para producir el ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespri[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoico (1,1 g, 88,7 %) como un sólido blanco. MS m/z 585 [M+H] {+}.

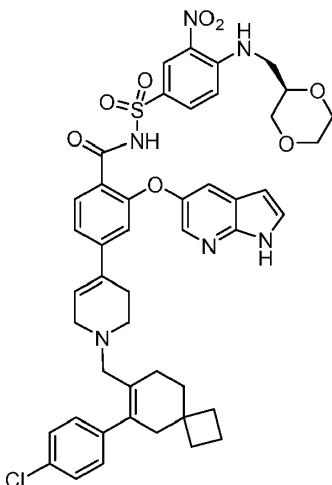
INTERMEDIO 55: Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(1-((6-(4-clorofenil)espri[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperidin-4-il)benzoato de metilo.



10 15 A una solución de 7-(clorometil)-6-(4-clorofenil)espri[3,5]non-6-eno (850 mg, 3,04 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se le añadió carbonato de potasio (1,26 g, 2,2 mmol), yoduro de potasio (100 mg, 0,61 mmol) y 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(piperidin-4-il)benzoato de metilo (1,0 g, 3,34 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel para dar 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(1-((6-(4-clorofenil)espri[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperidin-4-il)benzoato de metilo (1,0 g, 55,2 %) como un sólido de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,39 (br s, 1 H), 8,19 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 8,1 Hz, 1 H), 7,57 (d, *J* = 2,6 Hz, 1 H), 7,39 (dd, *J* = 3,5, 2,5 Hz, 1 H), 7,30 - 7,23 (m, 2H), 7,04 - 6,93 (m, 3H), 6,72 (d, *J* = 1,6 Hz, 1 H), 6,49 (dd, *J* = 3,5, 2,0 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,81 - 2,75 (m, 2 H), 2,73 - 2,71 (m, 2 H), 2,28 (s, 2 H), 2,25 - 2,15 (m, 2 H), 1,98 - 1,76 (m, 6H), 1,75 - 1,51 (m, 9H).

EJEMPLO 2

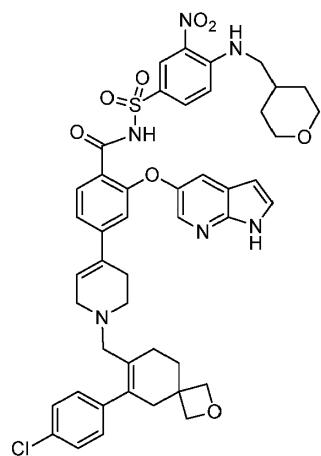
Síntesis de (*R*)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(1-((6-(4-clorofenil)espri[3.5]non-6-en-7-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida



A una solución de (R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-bromobenzamida en 1,2-dimetoxietano (10 ml) y agua (1 ml) se añadieron 1-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-yl)metil)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,3,6-tetrahidropiridina, Pd(dppf)Cl₂, y K₂CO₃, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 12 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml x 3), se secó sobre MgSO₄ anhídrico y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en fase reversa C18 para dar (R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-yl)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonyl)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-yl)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-yl)benzamida. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,16 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,94-5,90 (m, 1 H), 3,95-3,40 (m, 14 H), 3,15-3,03 (m, 1 H), 2,68-2,45 (m, 2 H), 2,43 (s, 2 H), 2,30 - 2,20 (m, 2H), 2,03 - 1,77 (m, 8H)

EJEMPLO 3

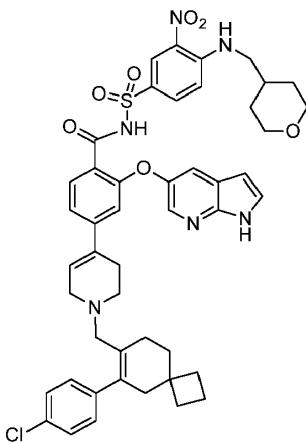
2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespiro[3.5]non-6-en-7-yl)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-yl)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el EJEMPLO 2. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,90 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,20 - 7,10 (m, 3H), 6,96 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,93 - 5,86 (m, 1 H), 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,49 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,00 - 3,90 (m, 2 H), 3,77 - 3,33 (m, 7 H), 3,26 (d, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,15 - 3,00 (m, 1 H), 2,70 - 2,65 (m, 2 H), 2,63-2,25 (m, 4 H), 2,07 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,00 - 1,85 (m, 1 H), 1,75 - 1,65 (m, 2 H), 1,46 - 1,30 (m, 2 H).

EJEMPLO 4

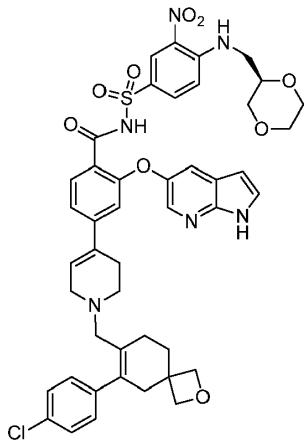
Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxy)-4-(1-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-yl)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-yl)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-yl)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida



El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el EJEMPLO 2. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,71 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,00-7,95 (m, 1 H), 7,90 (dd, J = 9,3, 1,9 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,46 (dd, J = 3,5, 1,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,26 (m, 2H), 7,18 - 7,06 (m, 3H), 6,96 (dd, J = 9,3, 1,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,43 (dd, J = 3,5, 1,5 Hz, 1H), 5,93 - 5,86 (m, 1H), 4,00-3,94 (m, 2H), 3,83 - 3,36 (m, 7H), 3,26 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,10 - 3,04 (m, 1H), 2,67-2,40 (m, 4H), 2,30 - 2,24 (m, 2H), 2,02 - 1,77 (m, 9H), 1,74 - 1,67 (m, 2H), 1,45 - 1,30 (m, 2H).

EJEMPLO 5

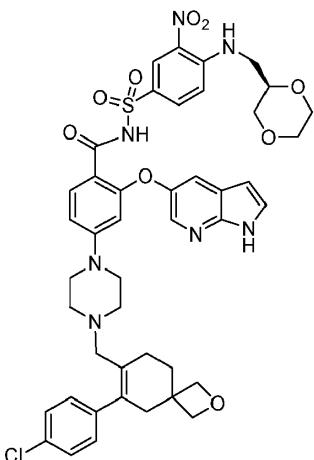
10 Síntesis de (R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(1-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)benzamida



15 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el EJEMPLO 1. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,68 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,89 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 3,4 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21-7,16 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 5,94-5,90 (m, 1 H), 4,60 - 4,43 (m, 4 H), 3,95 - 3,40 (m, 14 H), 3,15- 3,00 (m, 1 H), 2,80 - 2,60 (m, 4 H), 2,38 - 2,25 (m, 2 H), 2,08 (t, J = 6,3 Hz, 2 H).

EJEMPLO 6

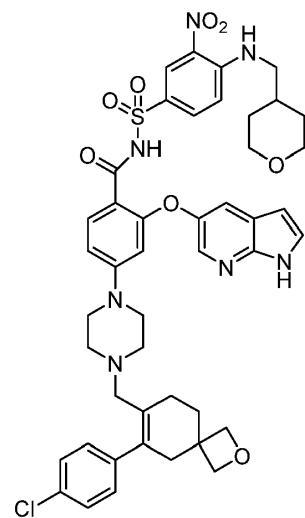
Síntesis de (R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzamida



Una mezcla de ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespido[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoico (290 mg, 0,5 mmol), (R)-4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrobencenosulfonamida (236 mg, 0,75 mmol), EDCI (191 mg, 1 mmol), 4-(N,N-dimetilamino)piridina (591 mg, 0,75 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo resultante se purificó a través de una columna de sílica gel para producir (R)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespido[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzamida (150 mg, 34,1 %) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,67 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 9,3, 2,3 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,48 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 3,93-3,35 (m, 19 H), 2,70 - 2,65 (m, 2 H), 2,33 (s, 2 H), 2,08 (t, J = 6,3 Hz, 2 H).

EJEMPLO 7

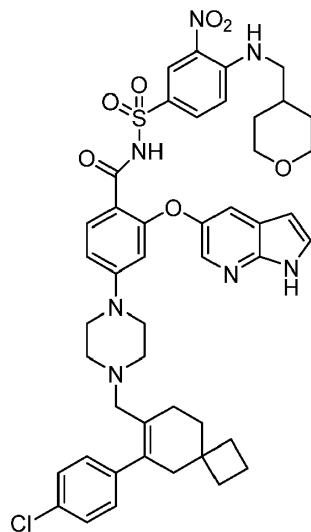
Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespido[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-yl)methyl)amino)fenil)sulfonil)benzamida



Una mezcla de ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespido[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoico (250 mg, 0,43 mmol), 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)bencenosulfonamida (202 mg, 0,64 mmol), EDCI (164 mg, 0,86 mmol), 4-(N,N-dimetilamino) piridina (78 mg, 0,64 mmol) en diclorometano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de concentración. El residuo resultante se purificó a través de una columna de sílica gel para proporcionar 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-yl)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)-2-oxaespido[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-yl)methyl)amino)fenil)sulfonil)benzamida (150 mg, 39,6 %) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,70 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 8,01 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,13 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,76 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 6,43 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,32 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,54 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,48 (d, J = 5,9 Hz, 2 H), 4,03 - 3,94 (m, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,55 - 3,27 (m, 12 H), 2,69 (s, 2 H), 2,35 - 2,25 (m, 2 H), 2,08 (t, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,05 - 1,93 (m, 1 H), 1,76-1,69 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 2H).

EJEMPLO 8

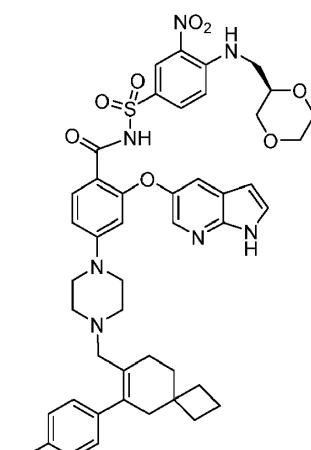
Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida



- 5 Una mezcla de ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzoico (1,75 g, 3 mmol), 3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)bencenosulfonamida (1,43 g, 4,5 mmol), EDCI (1,15 g, 6 mmol) y 4-(*N,N*-dimetilamino) piridina (550 mg, 4,5 mmol) y diclorometano (40 ml) se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante la noche, seguido de la adición de agua. La capa de agua se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se concentraron y purificaron a través de una columna de sílica gel para producir 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-(3-nitro-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)phenyl)sulfonil)benzamida (1,7 g, 64,4 %) como un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,70 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 8,01 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,87 (d, *J* = 9,2, 2,3 Hz, 1 H), 7,66 (d, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,55 (d, *J* = 2,7 Hz, 1 H), 7,47 (d, *J* = 3,4 Hz, 1 H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2 H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 4,02 - 3,94 (m, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,49 - 3,38 (m, 2 H), 3,41 - 3,25 (m, 7 H), 2,42 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 2,00 - 1,67 (m, 4 H), 1,45 - 1,38 (m, 2 H).

EJEMPLO 9

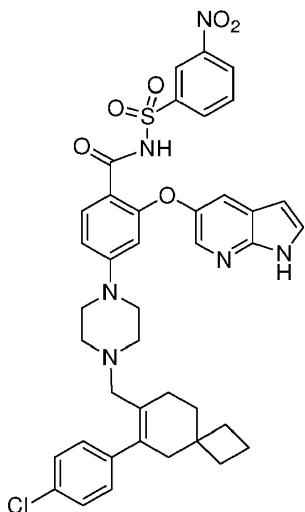
Síntesis de (*R*)-N-((4-((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-nitrofenil)sulfonil)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzamida



- 20 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el EJEMPLO 8. ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,94 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 3,3 Hz, 1 H), 6,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 3,87 (dd, *J* = 11,8, 4,2 Hz, 3 H), 3,83 - 3,70 (m, 3 H), 3,67 (s, 2H), 3,62 (dd, *J* = 11,7, 2,9 Hz, 1H), 3,51 - 3,41 (m, 2H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,29 (dq, *J* = 3,2, 1,6 Hz, 1H), 2,41 (s, 2 H), 2,26 (s, 2 H), 2,00 - 1,77 (m, 6 H).

EJEMPLO 10

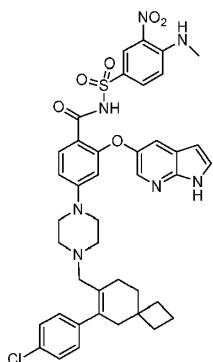
Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil) espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((3-nitrofenil)sulfonil)benzamida



5 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el EJEMPLO 8. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,70 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 1H), 7,56 - 7,43 (m, 3H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,40 - 6,35 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,28 - 2,95 (m, 4H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,31 (s, 2H), 2,22 - 2,15 (m, 2H), 1,93 - 1,60 (m, 8H).

EJEMPLO 11

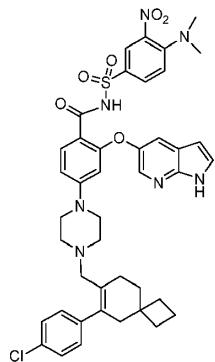
Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil) espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(metilamino)-3-nitrofenil) sulfonil)benzamida



15 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el EJEMPLO 8. ^1H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 8,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,18 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,50-3,12 (m, 8H), 3,06 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 2,30 - 2,16 (m, 2H), 1,97-1,73 (m, 8H).

EJEMPLO 12

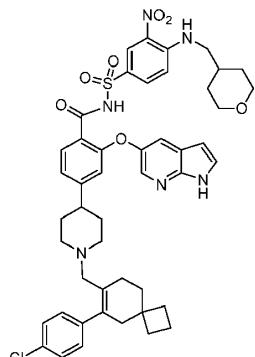
20 **Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil) espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-(dimetilamino)-3-nitrofenil) sulfonil)benzamida**



5 El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el EJEMPLO 8. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d₄) δ 8,41 (d, J = 2,2 Hz, 1 H), 8,08 (d, J = 2,5 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 9,4, 2,3 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,9 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,04 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 6,51 (d, J = 3,5 Hz, 1 H), 6,15 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 3,52-3,20 (m, 8 H), 2,98 (s, 6 H), 2,38 (s, 2 H), 2,25-2,17 (m, 2H), 1,96 - 1,72 (m, 8H).

EJEMPLO 13

Síntesis de 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(1-((6-(4-clorofenil) espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperidin-4-il)-N-((3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida

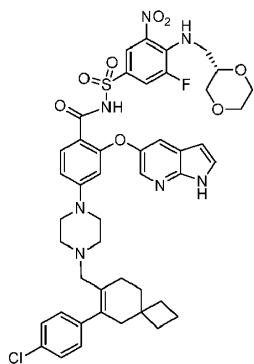


10 Una mezcla de ácido 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(1-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperidin-4-il)benzoico (200 mg, 0,34 mmol), 3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)bencenosulfonamida (162 mg, 0,52 mmol), EDCI (130 mg, 0,68 mmol), 4-(*N,N*-dimetilamino) piridina (63,4 mg, 0,52 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, seguido de purificación por cromatografía en columna de sílica gel para producir 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(1-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperidin-4-il)-N-((3-nitro-4-(((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)amino)fenil)sulfonil)benzamida (170 mg, 57,3 %) como un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,94 (s, 1 H), 11,64 (s, 1 H), 8,50 - 8,42 (m, 2 H), 7,97 (d, J = 2,6 Hz, 1 H), 7,76 (dd, J = 9,2; 2,2 Hz, 1 H), 7,52 - 7,36 (m, 5 H), 7,11 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 6,99 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,91 - 6,86 (m, 1 H), 6,55 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 3,89 - 3,79 (m, 2H), 3,35-2,90 (m, 10H), 2,32-2,10 (m, 5H), 1,95-1,15 (m, 17H).

20 EJEMPLO 14

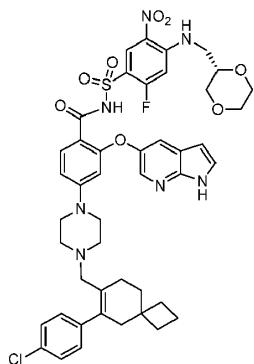
Los siguientes Compuestos de la Divulgación se prepararon utilizando las metodologías descritas en los ejemplos 1-13:

Comp. No. 40: (S)-N-((4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)-3-fluoro-5-nitrofenil)sulfonyl)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-clorofenil)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)benzamida



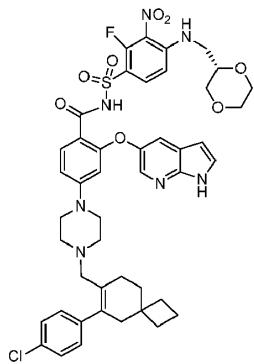
5 ^1H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,49-8,46 (m, 1H), 7,99 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J=13,6, 2,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,79 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1H), 6,41-6,37 (m, 2H), 3,83-2,70 (m, 19H), 2,42 (s, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,00-1,78 (m, 8H).

Comp. No. 44: (S)-N-((4-((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-2-fluoro-5-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-ylbenzamida



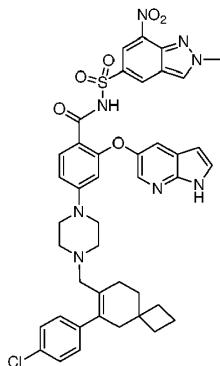
10 ^1H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,75 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,08-8,02 (m, 1H), 7,68 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,80-6,72 (m, 2H), 6,50 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,29 (d, J=2,2 Hz, 1H), 3,90-2,70 (m, 19H), 2,41 (s, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,00-1,78 (m, 8H).

Comp. No. 45: (S)-N-((4-((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-2-fluoro-3-nitrophenyl)sulfonyl)-2-((1H-pirrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-ylbenzamida



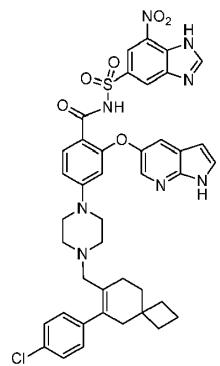
15 MS m/z = 900 [M+H].

Comp. No. 46: 2-((1H-pirrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)oxy)-4-((6-(4-chlorophenyl)spiro[3.5]non-6-en-7-yl)methyl)piperazin-1-yl-N-((2-methyl-7-nitro-2H-indazol-5-yl)sulfonyl)benzamida



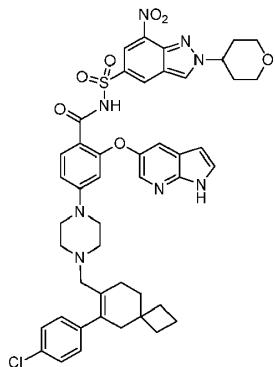
5 ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,80 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,73 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,92 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,75 (dd, J=8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,32 (d, J=3,4 Hz, 1H), 4,35 (s, 3H), 3,367-2,70 (m, 8H), 3,66 (s, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,02-1,75 (m, 8H).

Comp. No. 47: 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)methyl)piperazin-1-il)-N-((7-nitro-1H-benzo[d]imidazol-5-il)sulfonyl)benzamida



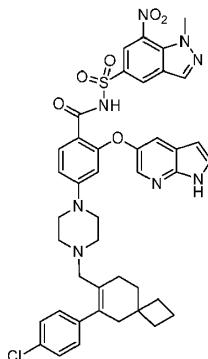
10 ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,70 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,64 (d, J=1,3 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,93 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,08 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,74 (dd, J=8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J=3,4 Hz, 1H), 3,72-2,72 (m, 8H), 2,40 (s, 2H), 2,34-2,20 (m, 2H), 2,00-1,77 (m, 8H).

Comp. No. 48: 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)methyl)piperazin-1-il)-N-((7-nitro-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-il)-2H-indazol-5-il)sulfonyl)benzamida



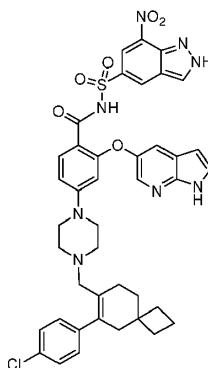
15 ¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,87 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,75 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,75 (dd, J=8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,35 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,31 (d, J=2,3 Hz, 1H), 4,20-4,14 (m, 2H), 3,75-2,70 (m, 13H), 2,41 (s, 2H), 2,32-1,76 (m, 14H).

20 Comp. No. 49: 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)methyl)piperazin-1-il)-N-((1-methyl-7-nitro-1H-indazol-5-il)sulfonyl)benzamida



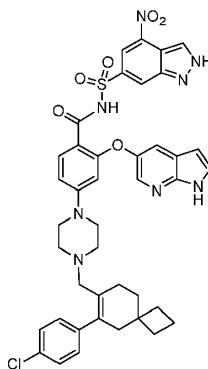
5 ^1H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,71 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,63 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,50 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,76 (dd, J=8,9, 1,7 Hz, 1H), 6,36 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J=1,7 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,75-2,70 (m, 8H), 3,70 (s, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,00-1,76 (m, 8H).

Comp. No. 50: 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((7-nitro-2H-indazol-5-il)sulfonyl)benzamida



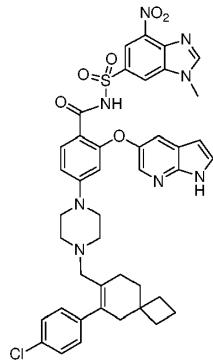
10 ^1H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,82 (s, 2H), 8,41 (s, 1H), 7,93 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,40-7,34 (m, 3H), 7,09 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,76 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,36 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J=3,4 Hz, 1H), 3,70-2,70 (m, 8H), 3,66 (s, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,02-1,77 (m, 8H).

Comp. No. 51: 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((4-nitro-2H-indazol-6-il)sulfonyl)benzamida



15 ^1H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 9,19 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,73 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,43-7,37 (m, 3H), 7,12 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,81 (dd, J=8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,41 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,39 (d, J=2,1 Hz, 1H), 3,71-2,70 (m, 8H), 3,69 (s, 2H), 2,43 (s, 2H), 2,30-2,24 (m, 2H), 2,02-1,76 (m, 8H).

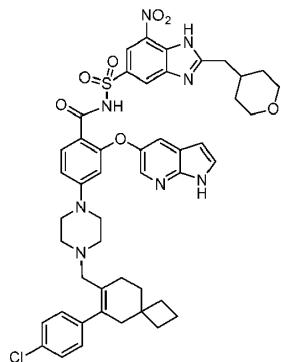
20 Comp. No. 52: 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((1-methyl-4-nitro-1H-benzo[d]imidazol-6-il)sulfonyl)benzamida



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,66 (d, J=1,6 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (d, J=1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,35 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,33 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,77 (dd, J=8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,37 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,27 (d, J=3,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,70-2,70 (m, 8H), 3,66 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,32-2,23 (m, 2H), 2,03-1,80 (m, 8H).

5

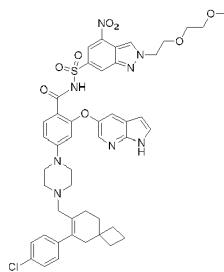
Comp. No. 53: 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)methyl)piperazin-1-il)-N-((7-nitro-2-((tetrahydro-2H-pyran-4-il)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)sulfonyl)benzamida



¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,67 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,56 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,63 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,48 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J=3,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,09 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,74 (dd, J=8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J=3,4 Hz, 1H), 6,30 (d, J=2,3 Hz, 1H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,70-2,70 (m, 10H), 3,65 (s, 2H), 2,98 (d, J=7,3 Hz, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,35-2,20 (m, 3H), 2,02-1,40 (m, 12H).

10

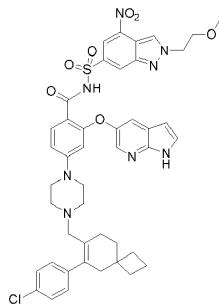
Comp. No. 54: 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)methyl)piperazin-1-il)-N-((2-(2-(2-methoxyethyl)ethyl)-4-nitro-2H-indazol-6-il)sulfonyl)benzamida



20

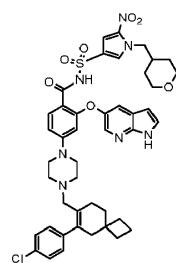
¹H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,85 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,53 (d, J=1,2 Hz, 1H), 7,94 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,43 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,10 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,79 (dd, J=8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,39 (d, J=2,3 Hz, 1H), 6,30 (d, J=3,4 Hz, 1H), 4,80 (t, J=5,0, 2H), 4,09 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,70-3,65 (m, 4H), 3,64-2,70 (m, 10H), 3,29 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 2,30-2,25 (m, 2H), 2,02-1,76 (m, 8H).

Comp. No. 55: 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)methyl)piperazin-1-il)-N-((2-(2-methoxyethyl)-4-nitro-2H-indazol-6-il)sulfonyl)benzamida



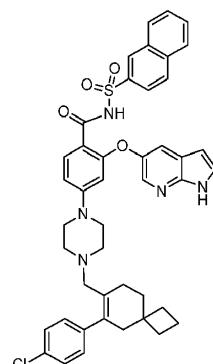
5 ^1H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,80 (d, J=0,8 Hz, 1H), 8,74-8,72 (m, 1H), 8,54 (d, J=1,3 Hz, 1H), 7,93 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,42 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,40-7,35 (m, 3H), 7,10 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,78 (dd, J=8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,36 (d, J=2,4 Hz, 1H), 6,30 (d, J=3,4 Hz, 1H), 4,79 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,99 (t, J=5,0 Hz, 2H), 3,70-2,70 (m, 8H), 3,67 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 2,32-2,25 (m, 2H), 2,02-1,76 (m, 8H).

Comp. No. 25: 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-((5-nitro-1-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirrol-3-il)sulfonil)benzamida



10 ^1H RMN (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,04 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,61 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,11 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,80 (dd, J=8,9, 2,3 Hz, 1H), 6,47 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,37 (d, J=2,3 Hz, 1H), 4,27 (d, J=7,2 Hz, 2H), 3,85-2,70 (m, 12H), 3,66 (s, 2H), 2,42 (s, 2H), 2,35-2,25 (m, 2H), 2,03-1,77 (m, 9H), 1,48-1,26 (m, 4H).

Comp. No. 56: 2-((1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)oxi)-4-(4-((6-(4-chlorophenyl)espiro[3.5]non-6-en-7-il)metil)piperazin-1-il)-N-(naftalen-2-ilsulfonil)benzamida



15 ^1H RMN (400 MHz, metanol-d₄+CDCl₃) δ 8,61 (s, 1H), 8,07 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,92-7,70 (m, 4H), 7,78 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,68-7,57 (m, 3H), 7,47 (d, J=3,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,4 Hz, 2H), 6,98 ((d, J=8,4 Hz, 2H), 6,62 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1H), 6,48 (d, J=3,5 Hz, 1H), 6,13 (d, J=2,3 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,56-2,71 (m, 8H), 2,36 (s, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 1,96-1,71 (m, 8H).

20 EJEMPLO 15

Inhibición de Bcl-2 y Bcl-xL: péptidos BIM (81-106), BAK (72-87) y BID (79-99) marcados con fluoresceína, denominados Flu-BIM, Flu-BAK y Flu-BID, respectivamente, se utilizaron como sondas fluorescentes en ensayos de FP para Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1, respectivamente. Al monitorizar los valores de polarización de fluorescencia total de mezclas compuestas por sondas fluorescentes a concentraciones fijas y proteínas con concentraciones crecientes hasta la saturación total, los valores de K_d de Flu-BIM a Bcl-2, Flu-BAK a Bcl-xL y Flu-BID a Mcl-1 se determinó que eran $0,55 \pm 0,15$, $4,4 \pm 0,8$ y $6,9 \pm 0,9$ nM, respectivamente. Los valores de polarización de la fluorescencia se midieron usando el lector de placas Infinite M-1000 (Tecan U.S., Research Triangle Park, NC) en placas Microfluor 1 de 96 pocillos, negras, de fondo redondo (Thermo Scientific). A cada pocillo, se añadieron 1 nM de Flu-BIM, o 2 nM de Flu-

BAK o 2 nM de Flu-BID y concentraciones crecientes de Bcl-2, o Bcl-xL o Mcl-1 hasta un volumen final de 125 μ l en el tampón de ensayo (fosfato de potasio 100 mM, pH 7,5, γ -globulina bovina 100 μ g/ml, azida sódica al 0,02 %, Invitrogen, con Triton X-100 al 0,01 % y DMSO al 4 %). Las placas se mezclaron y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora con agitación suave para asegurar el equilibrio. Los valores de polarización en unidades de milipolarización (mP) se midieron a una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión de 530 nm. A continuación, se calcularon las constantes de disociación de equilibrio (K_d) ajustando los aumentos sigmoidales de FP dependientes de la dosis en función de las concentraciones de proteína usando el software Graphpad Prism 5.0 (Graphpad Software, San Diego, CA).

Los valores de K_i de los Compuestos de la Divulgación representativos para Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1 se determinaron a partir de experimentos de unión competitiva en los que se añadieron diluciones en serie de inhibidores en placas de 96 pocillos que contenían una concentración fija de las sondas fluorescentes y proteínas en cada pozo. Se añadieron a las placas de ensayo mezclas de 5 μ l de los inhibidores ensayados en DMSO y 120 μ l de complejos de proteína/sonda preincubados en el tampón de ensayo y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas con agitación suave. Las concentraciones finales de la proteína y la sonda son 1,5 nM y 1 nM para el ensayo Bcl-2, 10 nM

y 2 nM para el ensayo Bcl-xL y 20 nM y 2 nM para el ensayo Mcl-1, respectivamente. En cada placa de ensayo se incluyeron controles negativos que contenían únicamente el complejo proteína/sonda (equivalente a 0 % de inhibición) y controles positivos que contenían solo sonda libre (equivalente a 100 % de inhibición). Los valores de FP se midieron como se describió anteriormente. Los valores de IC_{50} se determinaron mediante ajuste de regresión no lineal de las curvas de competencia. Los valores de K_i de los inhibidores competitivos se calcularon utilizando una ecuación descrita en Nikolovska-Coleska et al., Analytical Biochemistry 332: 261-73 (2004), basada en los valores de IC_{50} medidos, los valores de K_d de las sondas a las proteínas y la concentraciones de las proteínas y sondas en los ensayos competitivos.

Los valores de K_i también se calcularon usando la ecuación de Huang, Journal of Biomolecular Screening 8: 34-38 (2003).

Las actividades inhibidoras de los Compuestos de la Divulgación representativos contra Bcl-2, Bcl-xL y Mcl-1 se proporcionan en la Tabla 4.

Tabla 4

Comp. No.	Actividad inhibidora IC_{50} (nM)		
	Bcl-2	Bcl-xL	Mcl-1
1	1,4	9,2	
2	0,76	10,6	
3	1,2	13,7	
4	3,1	8,6	
5	2,1	14	
6	2,0	5,9	>5000
7	2,4	15,7	
8	2,4	6,4	>5000
9	1,9	20,6	
10	3,3	14,0	
11	11,9	77,8	
12	4,4	139	
13	1,3	14,8	
58	3,8	19,2	
59	5,0	20,7	
60	2,1	67,5	
61	2,1	13,1	
62	1,6	4,0	
63	1,3	7,1	
64	2,4	8,7	

(continuación)

Comp. No.	Actividad inhibidora IC ₅₀ (nM)		
	Bcl-2	Bcl-xL	Mcl-1
65	1,4	9,9	
66	2,7	12,0	

EJEMPLO 16Inhibición de RS4;11

- 5 Las células RS4;11 se obtuvieron de la American Type Culture Collection (ATCC). Se utilizaron dentro de los tres meses posteriores a la descongelación de viales frescos. Las células se mantuvieron en el medio de cultivo recomendado con FBS al 10 % a 37 °C y una atmósfera de CO₂ al 5 %.

10 El efecto de los Compuestos de la Divulgación representativos sobre la viabilidad celular se determinó usando el ensayo Cell Counting Kit-8 (CCK-8) (Dojindo, Rockville, MD) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se sembraron 200 µl de una suspensión de células RS4;11 (10000 células/pocillo) en medio de cultivo en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante la noche. Cada compuesto ensayado se diluyó en serie en medio de cultivo y se añadieron 20 µl de la dilución del compuesto al pocillo correspondiente de la placa celular. Después de la adición del compuesto de prueba, las células se incubaron a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % durante 4 días. Al final de los 15 4 días, se añadieron 10 µl de solución de CCK-8 a cada pocillo de la placa y se incubaron durante 1-4 horas. Las placas se leyeron a 450 nm en el espectrofotómetro de microplacas (Epoch2, BioTek). Las lecturas se normalizaron a las células del vehículo y la IC₅₀ se calculó mediante análisis de regresión no lineal usando el software GraphPad Prism 5.

Las actividades inhibidoras de los Compuestos de la Divulgación representativos contra la línea celular RS4;11 se proporcionan en la Tabla 5.

20

Tabla 5

Comp. No.	RS4;11 IC ₅₀ (nM) (dependiente de Bcl-2)
1	3
2	5,5
3	26
4	427
5	22
6	5,5
7	35
8	3,7
9	28
10	32
11	61
12	78
13	2,8
22	20
23	19
25	1,090
27	5,2
28	968
29	12

(continuación)

Comp. No.	RS4;11 IC ₅₀ (nM) (dependiente de Bcl-2)
30	19
31	34
32	1,381
34	552
35	611
36	13
37	68
38	66
39	31
40	1,4
41	52
42	111
43	80
44	7,157
58	35
59	65
60	252
61	43
62	46
63	55
64	37
65	11
66	243

EJEMPLO 17**Inhibición de Molm13**

- 5 Las células Molm13 se obtuvieron de Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ). Se utilizaron dentro de los tres meses posteriores a la descongelación de viales ffrescos. Las células se mantuvieron en el medio de cultivo recomendado con FBS al 10 % a 37 °C y una atmósfera de CO₂ al 5 %.
- 10 El efecto de los Compuestos de la Divulgación representativos sobre la viabilidad celular se determinó usando el ensayo Cell Counting Kit-8 (CCK-8) (Dojindo, Rockville, MD) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se sembraron 200 µl de una suspensión de células Molm13 (10000 células/pocillo) en medio de cultivo en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante la noche. Cada compuesto probado se diluyó en serie en medio de cultivo y se añadieron 20 µl de la dilución del compuesto al pocillo correspondiente de la placa celular. Después de la adición del compuesto de prueba, las células se incubaron a 37 °C en una atmósfera de CO₂ al 5 % durante 4 días. Al final de los 15 4 días, se añadieron 10 µl de solución de CCK-8 a cada pocillo de la placa y se incubaron durante 1-4 horas. Las placas se leyeron a 450 nm en el espectrofotómetro de microplacas (Epoch2, BioTek). Las lecturas se normalizaron a las células del vehículo y la IC₅₀ se calculó mediante análisis de regresión no lineal usando el software GraphPad Prism 5.

Las actividades inhibidoras de los Compuestos de la Divulgación representativos contra la línea celular Molm13 se proporcionan en la Tabla 6.

Comp. No.	Molm13 IC ₅₀ (nM) (dependiente de Bcl-2)
1	47
2	85
6	6,4
10	182
11	1024
12	253
13	1,8
58	250
59	468

EJEMPLO 18

Modelo de xenoinjertos de RS4;11

5 Se examinaron tejidos tumorales de xenoinjerto RS4;11 obtenidos de ratones tratados con los Compuestos de la Divulgación o ABT-199 a 25 mg/kg po, para determinar la expresión de PARP, (tecnología de señalización celular (CST), #9523) caspasa-3 (CST), # 9661) y Bcl-2 (CST, # 4223) mediante análisis de transferencia Western. Se utilizó GAPDH como control de carga. Los resultados se muestran en la Figura 1 y la Figura 2.

10 La actividad antitumoral del Comp. No. 6 (compuesto 6) también se estudió en el modelo de xenoinjerto de leucemia RS4;11. Se inyectaron células tumorales RS4;11 humanas en ratones lampiños y el tratamiento se inició el día 11 cuando el tamaño del tumor alcanzó aproximadamente 100 mm³. El Comp. No. 6 se administró por sonda oral a las dosis y programas indicados. El Comp. No. 6 inhibe el crecimiento tumoral (Figura 3) y no causa pérdida de peso en ratones (Figura 4).

EJEMPLO 19

Farmacocinética

15 Se evaluó la farmacocinética de ABT-199 y los Compuestos de la Divulgación representativos en ratas a una dosis intravenosa de 2 mg/kg y una dosis oral de 20 mg/kg. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Compuesto	Tmáx (h)		Cmáx(ng/ml)		AUC0-t (ng·h/ml)		AUC0- ∞ (ng h/ml)		t _{1/2} (h)		CL (iv) (L/h/kg)	V _{ss} (iv) (L/kg)	MRT _{INF} (iv)(h)	F(AUC0-t)
	IV	PO	IV	PO	IV	PO	IV	PO	IV	PO				
ABT-199	0,083	1,67	8737	5999	5435	20786	5446	20812	4,32	3,22	0,394	0,496	1,23	38,2 %
Comp. No. 3	0,083	2,00	4202	1318	2656	7630	2683	7775	4,94	4,46	0,769	1,86	2,37	29,0 %
Comp. No. 6	0,083	2,67	4174	2623	2899	13424	2915	13475	4,39	3,12	0,695	1,44	2,09	46,2 %

EJEMPLO 20**Inhibición de MV4;11**

Las actividades inhibidoras de los Compuestos de la Divulgación representativos contra la línea celular MV4;11 se proporcionan en la Tabla 7.

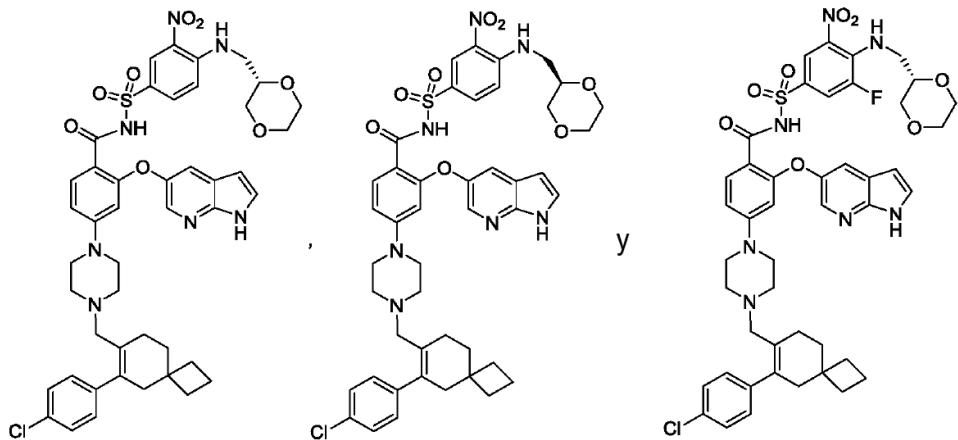
5

Tabla 7

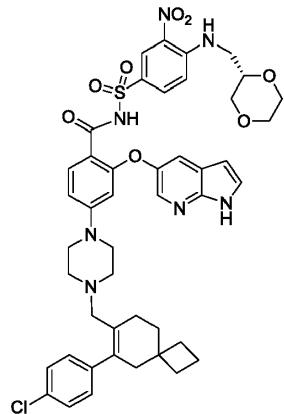
Comp. No.	MV4;11 IC ₅₀ (μM)
22	0,05894
23	0,05457
24	243,0
25	5,154
26	6,711
27	0,01694
28	1,295
29	0,04819
30	0,02249
31	0,1161
34	5,674
35	3,598
36	0,04444
37	0,1544
38	0,1030
39	0,03374
40	0,002455
41	0,01811
42	0,08810
43	0,1260
66	>1000

REIVINDICACIONES

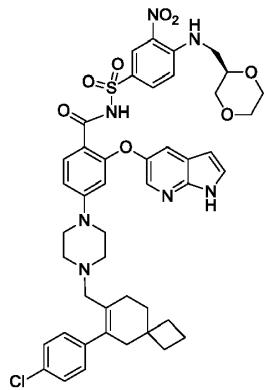
1. Un compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



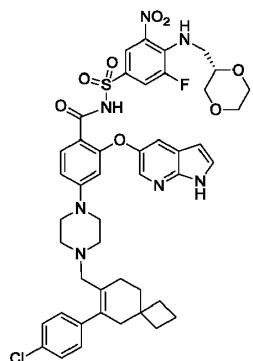
5 2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:



3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:

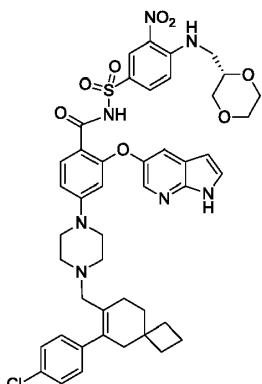


4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que es:



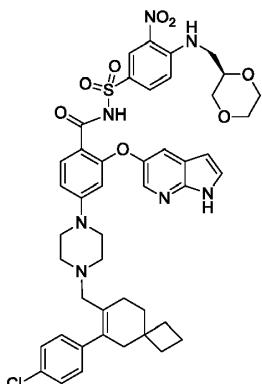
5. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el compuesto es:

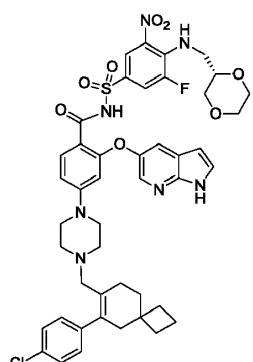


5

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el compuesto es:



8. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el compuesto es:



9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, para su uso en el tratamiento o prevención de una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto.
- 5 10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, para su uso en el tratamiento de un cáncer en un sujeto, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia monocítica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de linaje mixto, carcinoma de línea media NUT, mieloma múltiple, cáncer de pulmón de células pequeñas, neuroblastoma, linfoma de Burkitt, cáncer cervical, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de próstata y cáncer de mama.

Fig. 1

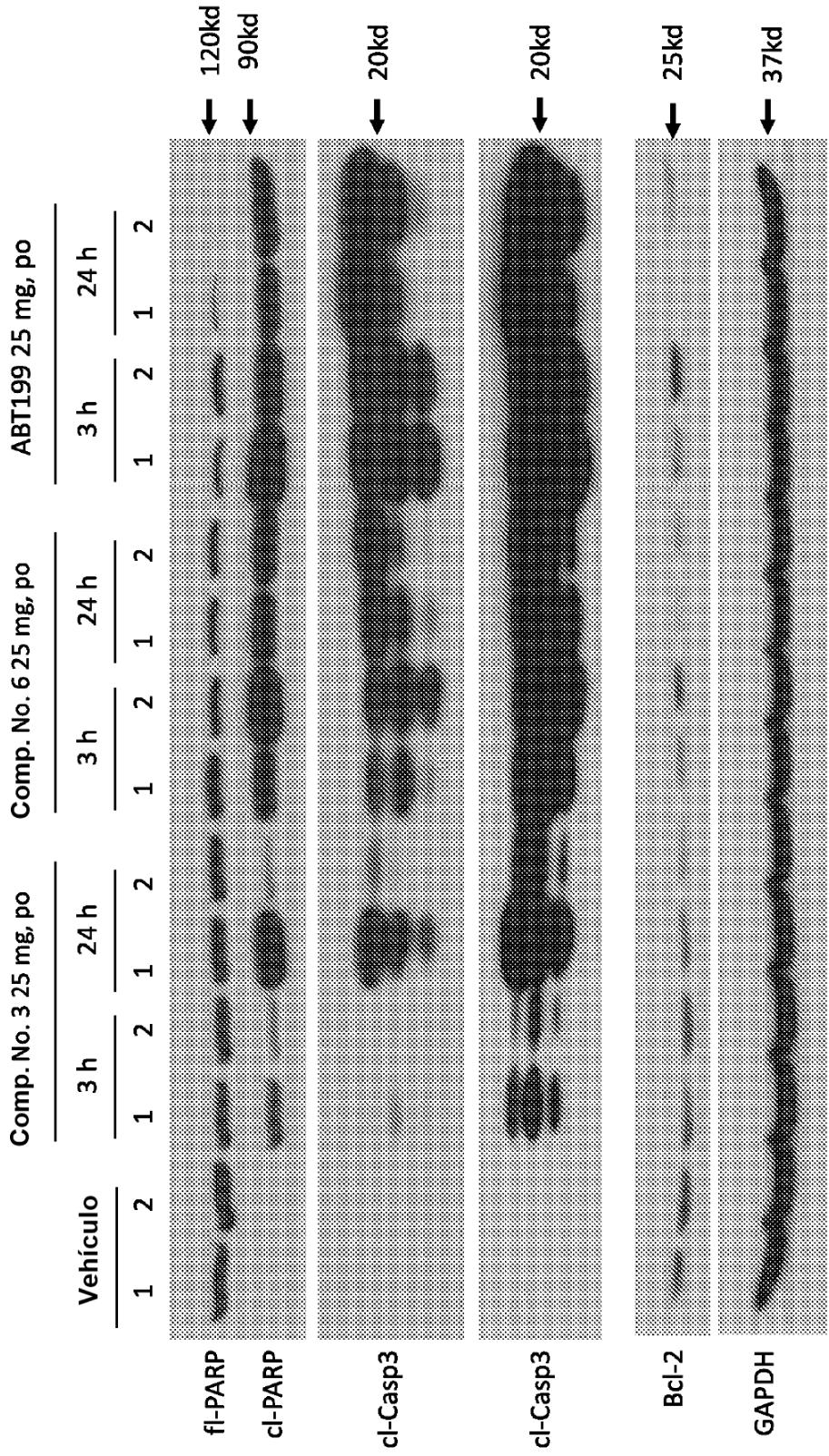


Fig. 2

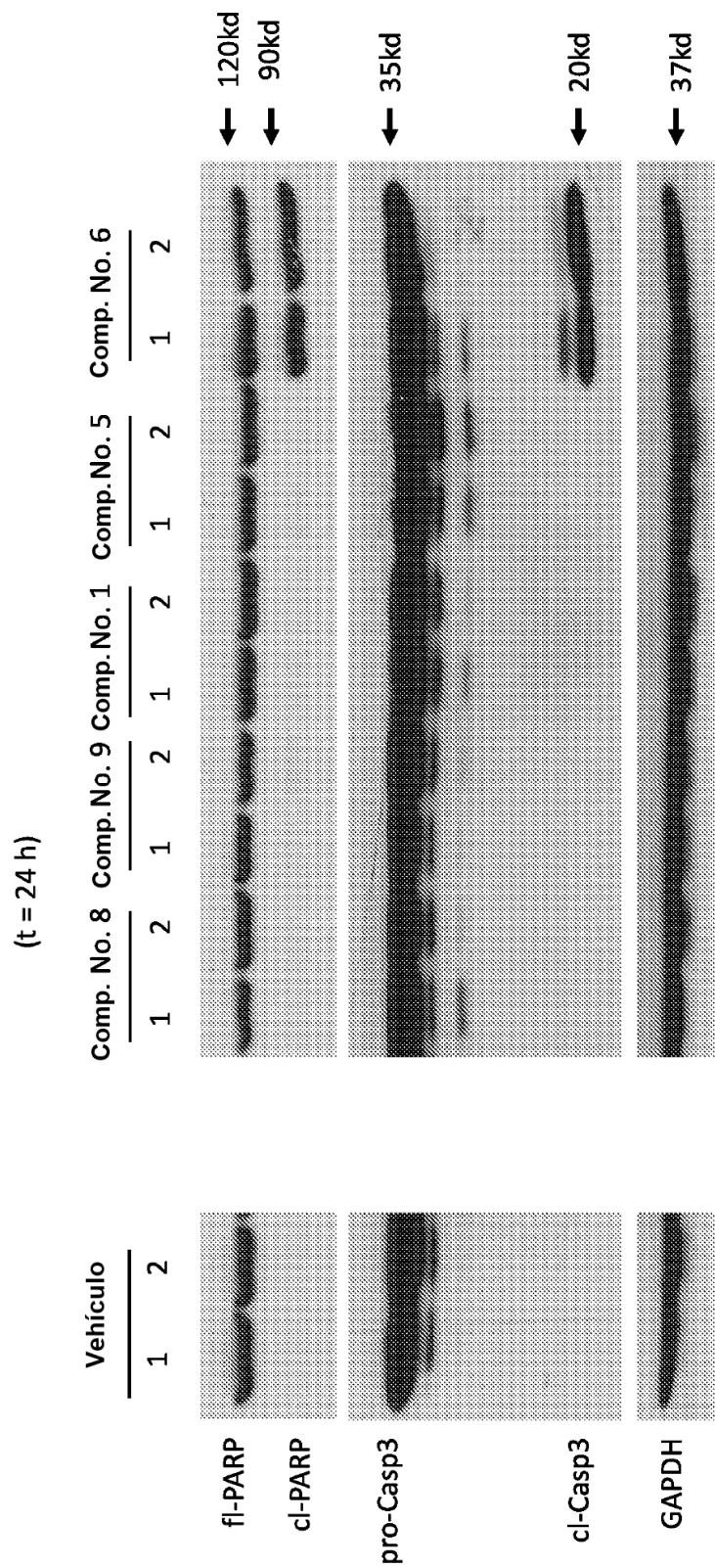


Fig. 3

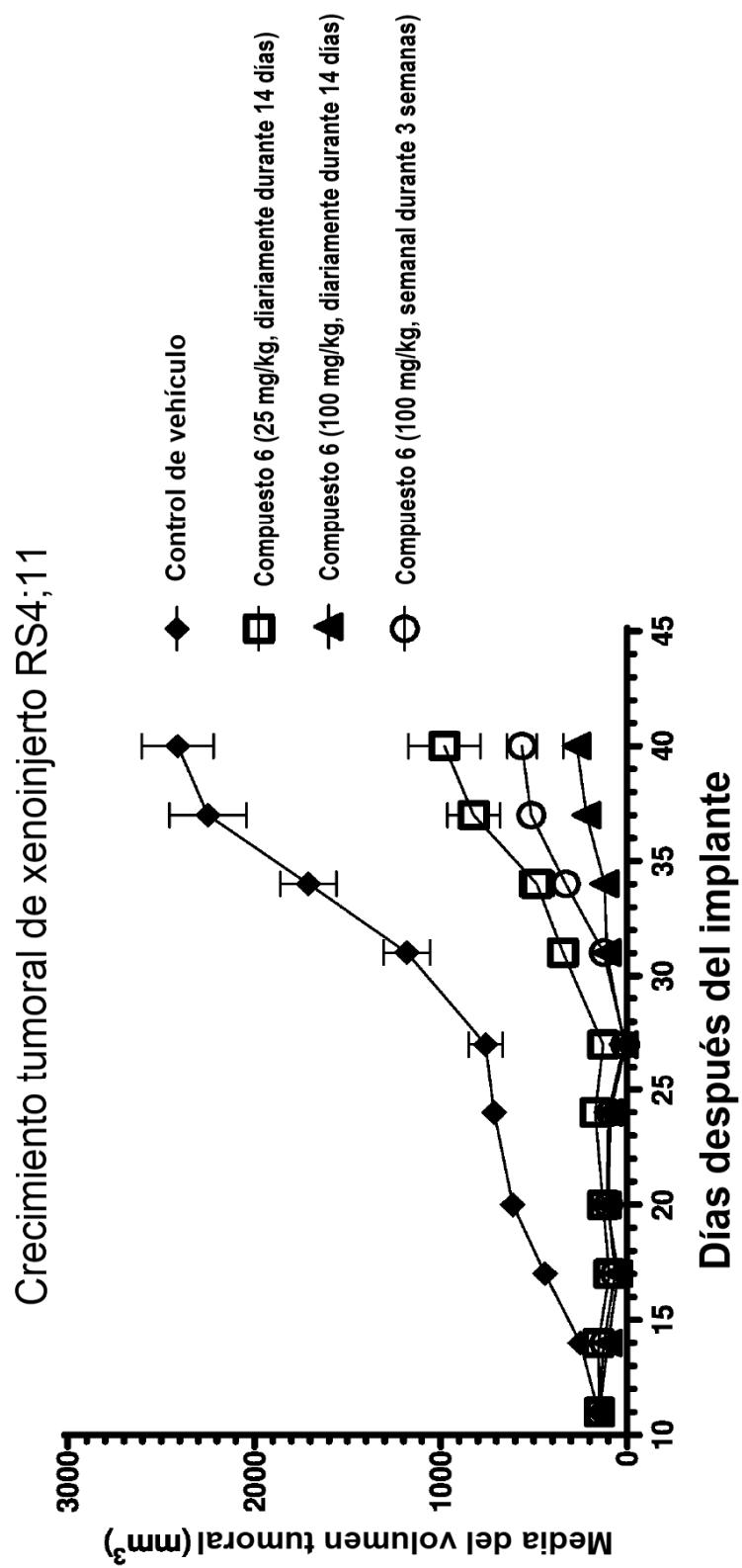


Fig. 4

